



INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER: EL ROL DEL SISTEMA INMUNE

Autores: María de los Ángeles, Licea González¹, Ilianet, Cedeño Torres², Annier Jesús, Fajardo Quesada³

¹Estudiante de Segundo Año de Medicina, Alumna Ayudante de Cardiología, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa,

²Estudiante de Segundo Año de Medicina, Alumna Ayudante de Endocrinología, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa.

³ Estudiante de Primer Año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba.

malg.licea@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el cáncer constituye un problema de salud a nivel mundial, entre otros factores, por la compleja relación que se establece entre las células neoplásicas y el sistema inmune del hospedero, constituyendo este último un factor vital a tener en cuenta en el desarrollo de la inmunoterapia. **Objetivo:** describir el papel del sistema inmunológico en el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer. **Métodos:** se hizo una revisión de literatura en bases de datos como ScienceDirect y Redalyc. La estrategia de búsqueda incluyó términos afines al tema de la revisión tanto en español como en inglés. Se escogieron 37 referencias bibliográficas con un 78,37% de actualización. **Desarrollo:** el sistema inmune posee mecanismos efectores que permiten detectar y eliminar las células transformadas; sin embargo, las mismas han encontrado un modo de resistirse a estos, lo que sustenta la racionalidad de la inmunoterapia, cuyo objetivo es reforzar la inmunidad antitumoral, a la vez que bloquea los mecanismos de evasión a la inmunovigilancia. **Conclusiones:** el sistema inmune no siempre tiene éxito en combatir las células cancerosas por lo que



es necesario tener en cuenta la importancia de desarrollar un tratamiento que lo fortalezca, para disminuir así la mortalidad por cáncer.

Palabras claves: Cáncer; Sistema inmunológico; Inmunovigilancia; Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El Sistema Inmune (SI) está formado por una red espesa de moléculas y células que trabajan coordinadamente para garantizar la homeostasis en el organismo. Tiene la capacidad de diferenciar los elementos propios a ajenos del hospedero y de detectar señales de peligro sin importar su origen, de ahí la significación que se le atribuye. Considerando la capacidad que tiene el cáncer de alterar las funciones de los tejidos y de producir antígenos modificados, es comprensible entender que el SI reaccione frente a este.(1)

Los antígenos expresados actúan como señales de peligro, a pesar del carácter "propio" de las células transformadas, y son reconocidos a través de receptores que reconocen diferentes patrones moleculares en los antígenos. Dichos receptores se encuentran ubicados en lugares estratégicos con el objetivo de estimular el mecanismo efector más eficiente en el restablecimiento de la homeostasis en el tejido insultado.(2)

La distribución y características de los receptores, la rapidez de la respuesta y la capacidad de generar memoria inmune son factores que separan la respuesta inmune en dos grandes categorías: la respuesta inmune innata, donde los componentes responden obedeciendo a la experiencia de contacto con patógenos y otros mediadores de daño tisular que tuvo la especie durante la evolución; y la respuesta inmune adquirida, que por su reactividad produce una memoria basada en la experiencia de contacto con antígenos que ha tenido cada individuo. Los mecanismos efectores



asociados a ambas ramas de la respuesta inmune participan en la inmunovigilancia al cáncer.(3)

Numerosas investigaciones han demostrado que las células cancerosas tienen la capacidad de esconderse y evadir efectivamente estos mecanismos de inmunovigilancia, lo que explica la racionalidad del surgimiento de la inmunoterapia, que busca reforzar las defensas propias del organismo para combatir efectivamente el cáncer.(4)(5) En la actualidad, la publicación de artículos sobre este tema es cada vez mayor. Sin embargo, para muchos profesionales de la salud es difícil entender correctamente el papel específico que ejerce el sistema inmune para poder desarrollar la inmunoterapia, debido a que las publicaciones recientes generalmente se enfocan en abordar tratamientos inmunoterapéuticos para un cáncer en específico, siendo muy difícil comprender de forma general este tema y poder dominarlo para su futuro en la práctica.

Por todo lo planteado anteriormente se define el siguiente **problema científico**: ¿Por qué hay que tener en cuenta el papel del sistema inmune durante la carcinogénesis en el desarrollo de la inmunoterapia?

El objetivo de esta revisión es: describir el papel del sistema inmunológico en el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico y descriptivo donde se utilizaron métodos que a nivel teórico permitieron desarrollar el tema escogido, ejemplo de esto fue el análisis y síntesis de la información. Se accedió a diferentes fuentes de información como, libros electrónicos, artículos y revistas digitales principalmente utilizando bases de datos como, SciELO, ScienceDirect y Redalyc. El motor de búsqueda utilizado fue Google Académico. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos como cáncer, sistema



inmunológico, inmunovigilancia, inmunoterapia y otros afines al tema de la revisión. La búsqueda de la información se efectuó entre los meses de abril y junio del 2021, en la cual no quedó restringida por fecha, idioma o país de origen las publicaciones. Se hizo un análisis crítico sobre el tema, avalado por lo encontrado en la literatura consultada. Se consultaron 112 artículos citándose 37 referencias bibliográficas, de las cuales el 78,37% eran de los últimos cinco años.

DESARROLLO

El SI tiene la habilidad de reconocer y eliminar células durante las complejas etapas de la carcinogénesis a través de un mecanismo conocido como **inmunovigilancia**.(6) Este proceso permite la identificación de proteínas mutadas provenientes de oncogenes, proteínas virales en tumores que tienen su origen en una infección viral, o proteínas propias del cuerpo con una expresión anómala. Está comprobado que existe una relación entre la presencia en el microambiente tumoral de células de la inmunidad con actividad citotóxica y el pronóstico de pacientes con distintos tipos de tumores.(7)

El proceso de inmunovigilancia se desarrolla en cuatro etapas principales. Comienza con la participación de las células presentadoras de antígenos (CPA) en la detección de antígenos específicos o asociados al tumor.(8) En este momento el papel de las células dendríticas (DC, del inglés *Dendritic Cells*) es primordial debido a su localización, su perfil de expresión de receptores de antígenos y su capacidad migratoria. Esta primera etapa termina con la maduración de las DC y su migración a los linfonodos adyacentes al tejido en carcinogénesis.(9) La segunda etapa implica la activación de la respuesta antitumoral específica mediada por linfocitos T auxiliares CD4+ y citotóxicos CD8+, los cuales reciben señales de activación, proliferación y diferenciación funcional tras la interacción con las DC. Luego en la tercera etapa los linfocitos activados migran y se extravasan para interactuar con las células transformadas.(10) Por último,



ocurren una serie de mecanismos que deben conllevar a la eliminación de las células transformadas con la consecuente liberación de antígenos tumorales en un contexto inflamatorio, lo que promueven la estimulación de las DC, reiniciando un proceso cíclico virtuoso.(11)

La inmunovigilancia tiene un papel de mucha relevancia en la progresión tumoral, demostrándose el valor pronóstico y predictivo de la composición y localización del infiltrado inmune en el microambiente tumoral. Pero, considerando la inestabilidad genética que se desarrolla en este proceso, aparecen clones celulares resistentes a la actividad del SI. Esto es producto a la edición tumoral estimulada por la inmunovigilancia. Esta resistencia al control limita la efectividad de la respuesta inmune.(12)

El microambiente en el que se desarrolla el tumor promueve la producción de citocinas y otros factores proinflamatorios que evitan la expansión de los linfocitos T colaboradores y citotóxicos. Esto conlleva a una inhibición de la respuesta inmune por la acumulación de células supresoras como los linfocitos reguladores.(12)

Lo planteado anteriormente, demuestra la importancia del papel ejercido por el sistema inmune en el desarrollo del cáncer. Es por esta razón que su rol se ha estudiado exhaustivamente para crear tratamientos que logren una mayor efectividad por su parte en el reconocimiento y eliminación de las células tumorales.

Inmunoterapia

La inmunoterapia se basa en utilizar las defensas naturales del organismo y fortalecerlas para tratar el cáncer. Puede ser específica e inespecífica.(13)

Inmunoterapia específica

Es la que se encarga de provocar la respuesta contra un antígeno o célula concreta. Dentro de este grupo encontramos a las vacunas y la terapia celular adoptiva.(14)



Vacunas

Las células tumorales y las sanas son muy parecidas y sus antígenos se expresan de forma similar, lo que dificulta la detección por parte del SI de los objetivos que debe aniquilar. Las vacunas tienen como objetivo ayudar al organismo a diferenciar precisamente cuáles son las células cancerosas para que se active la respuesta inmune y estas sean destruidas. La respuesta inmune adquirida es inducida normalmente en el ser humano durante las vacunaciones.(15)

Para lograr esta respuesta adaptativa durante la vacunación se expone al organismo a un antígeno, que puede ser una proteína o fragmento del patógeno o la célula tumoral, pueden estar basadas en células, péptidos, o pueden ser genéticas basadas en ARN, ADN o vectores virales. De esta manera se introduce en el cuerpo algo semejante a lo que se quiere combatir y el SI se dispone para reconocer una amenaza para la que antes no estaba preparado y poder desencadenar una respuesta. Las vacunas utilizadas para tratar el cáncer son distintas de las que previenen las enfermedades, pues la función principal es reforzar la reacción del SI y pueden ser preventivas o terapéuticas.(16)

La activación del sistema inmune durante la vacunación provoca un desenlace de los mecanismos celulares y humorales, lo cuales incluyen la inducción de una inmunidad celular con linfocitos T citotóxicos específicos contra el tumor; la disminución de la actividad de los linfocitos T supresores antígeno específicos; la producción de memoria humoral antígeno específica y la estimulación en la producción de citoquinas mediadoras de lisis tumoral.(17)

Las células tumorales son extraídas previamente del paciente, se irradian para detener la proliferación y luego son modificadas genéticamente para



que produzcan factores de crecimiento con el objetivo de volver a introducirlos en el organismo de la persona para que dichos factores atraigan al SI al tejido canceroso.(17)

Otro proceso que se pueden realizar consiste en la extracción de las células inmunitarias como por ejemplo las CPA, madurarlas y cargarlas con antígenos tumorales para reintroducirlas en el paciente para que dichos antígenos atraigan al SI hacia el tumor.(18)

La primera vacuna terapéutica (Provenge®, células CD54+ autólogas activadas) se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) en 2010 en Estados Unidos y se usa para algunos tipos de cáncer de próstata que se han diseminado. (18)

Las vacunas constituyen una poción muy útil en el fortalecimiento del sistema inmune, por lo que es un tratamiento ideal, aunque en la actualidad no ha tenido un efecto definitivo en la erradicación del cáncer.

Terapia celular adoptiva

La transferencia celular adoptiva es un método que se encuentra en fase experimental por su complejidad técnica. Para su realización se realiza una biopsia al paciente para aislar las células con mayor actividad antitumoral que reconozcan específicamente el tumor, así se encuentren dentro o fuera del tumor. Luego se toman las células aisladas y se amplifican *in vitro*, enriqueciéndolas o modificándolas para volver a transfundirlas al paciente, es decir realizando un autotransplante.(19)

Una de las vías para realizar este procedimiento consiste en la extracción de linfocitos TCD8 específicos que actúan contra el tumor, se cultivan y se aumentan en número en el laboratorio para después volverlos a infundir al paciente. Esto se realiza para intentar reforzar la capacidad natural de las células T para combatir el cáncer.(20)



Otra variante puede ser extraer linfocitos de la sangre del paciente y modificarlos genéticamente incorporándoles un receptor para que pueden reconocer las células del tumor y adquiera la capacidad de destruirlo. Los receptores quiméricos de antígeno (CAR) están empezando a ser utilizados en el tratamiento de leucemias refractarias con éxito.(20)

Una de las principales limitaciones de este tratamiento es que es muy personalizado, además que requiere una serie de recursos para llevar a cabo las técnicas moleculares, las cuales necesitan de un tiempo importante para su realización.

Inmunoterapia Inespecífica

Busca la estimulación global del sistema inmunológico sin focalizarla en un objetivo concreto, dentro de este grupo están las proteínas de control inmunológico y los anticuerpos monoclonales.(21)

Proteínas de control inmunológico

Son aquellos fármacos que se han incorporado recientemente al grupo con efectos inmunológicos, que se caracterizan por una gran eficacia por su actuación en la regulación de la respuesta inmune.(22)

Son diversas las moléculas expresadas por los linfocitos T que actúan como puntos de control inmunitarios. La primera vía investigada fue la CTLA-4 (del inglés, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); sin embargo, la que ha alcanzado una mayor significación en la clínica es la proteína programada 1 (PD-1). La interacción entre la CTLA-4 y su ligando inhibe la estimulación de las células T, mientras que la interacción entre la PD-1 y su ligando provoca la inhibición de los linfocitos T.(23)

La estrategia antitumoral se basa en el bloqueo de las señales inhibitorias que el tumor provoca en el sistema inmune.(24) Por lo tanto, el bloqueo de



la CTLA-4 y sobre todo de la PD-1 representa un factor esencial para favorecer la estimulación de las células T y potenciar la respuesta inmune antitumoral. En condiciones normales, el receptor CTLA-4 se encuentra en el citoplasma de los linfocitos T CD4 y CD8, pero al activarse estas células la expresión de CTLA-4 se induce en la membrana celular, donde se une a sus ligandos localizados en las células presentadoras de antígenos, inhibiendo los linfocitos T citotóxicos. (25)

Los receptores PD-1 están presentes en la superficie de los linfocitos y tienen como objetivo identificar las células sanas del organismo con el fin de no atacarlas, siendo la PD-1 otro regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2.(26) La PD-L1 es una proteína que se expresa tanto en tejidos normales como en células tumorales para evitar ser atacadas por el sistema inmunológico y de esta manera los tumores consiguen evitar el sistema inmunológico, mientras que la PD-L2 se expresa fundamentalmente en CPA. Al ocurrir la internación receptor-ligando, se inhibe la activación de los linfocitos T y por tanto su capacidad de participar en la defensa del organismo. Es por esto que surge la premisa de bloquear estos receptores, para que el tumor sea reconocido por el SI consecuentemente destruido.(27)

El primer fármaco disponible capaz de fortalecer la inmunidad antitumoral natural fue Ipilimumab; sin embargo, nivolumab y pembrolizumab, los anti PD-1, autorizados más recientemente, han mostrado tener más eficacia y menos toxicidad en pacientes con melanoma avanzado.(28)

El pembrolizumab, es un fármaco utilizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, refractario al tratamiento con ipilimumab. Este medicamento está formado por un anticuerpo monoclonar IgG4 humanizado que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos.(29)



Otro anticuerpo monoclonal anti PD1 es Nivolumab, completamente humano, de la clase IgG4, que ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado y del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa.(30)

Existen otros anticuerpos monoclonales anti PD-1 en investigación, como atezolizumab (IgG1, humanizado), que está siendo estudiado en el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico.(31)

Las proteínas de control inmunológicos se vienen estudiando ya hace tiempo y han mostrado tener resultado en la regulación del sistema inmune para aumentar sus posibilidades de combatir el cáncer, aunque este todavía es una enfermedad que no tiene una cura definitiva.

Anticuerpos monoclonales

Los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales están diseñados para que reconozcan las células tumorales o sustancias que son precisadas en su crecimiento. Este tipo de inmunoterapia es denominada pasiva, pues al recibir el anticuerpo desde fuera no tiene que activarse inmunológicamente.(32)(33)

Los anticuerpos monoclonales son diseñados para atacar lugares específicos de la superficie de las células antígenas, es decir que son específicos para algún receptor de la célula tumoral o de algún factor necesario para su crecimiento. Su objetivo es provocar una reacción inmunitaria que pueda eliminar o marcar las células cancerosas para que el sistema inmunitario las encuentre y destruya. Se puede denominar a este tipo de tratamiento como terapia dirigida.(34)(35) Este enfoque en el combate contra el cáncer resulta ideal al crear una respuesta inmune de forma pasiva, pues disminuye el riesgo de un provocar una reacción autoinmune.



Este tipo de tratamiento es administrado periódicamente por vía intravenosa y puede destruir las células tumorales o privarlas de factores esenciales para su crecimiento. En ocasiones se ligan a otras moléculas con radiación o toxinas para aumentar su efecto. (36)

Estos anticuerpos también han sido utilizados para la localización de tumores y transportadores de isotopos radioactivos o medicamentos, que son liberados en el microambiente tumoral como una estrategia terapéutica combinada. Entre estos tipos de fármacos encontramos al Avastin, Rituximab, Herceptin, Erbitux o Vectivix.(37)

En la actualidad la mortalidad por cáncer está aumentando significativamente, por lo que se convierte en un reto para el personal de salud el correcto manejo de esta patología. Para esto es necesaria la comprensión de la compleja relación que se establece entre el sistema inmune del hospedero y las células neoplásicas. A pesar de que las investigaciones desarrolladas en pacientes con cáncer con diferentes vías de tratamientos son numerosas, no se ha logrado determinar una cura para el cáncer, debido a la capacidad de las células tumorales de mutar y esconderse del mecanismo de inmunovigilancia.

Es por esta razón que se recomienda la realización futuras investigaciones que permitan determinar como hacer del sistema inmune un arma capaz de reconocer efectivamente las células tumorales y eliminarlas de una vez y por todas.

CONCLUSIONES

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo, ocasionado entre otros factores, por la compleja relación que se establece entre el sistema inmune del hospedero y las células tumorales. La



inmunovigilancia es el mecanismo utilizado en este proceso, encargándose de reconocer y eliminar las células transformadas. Sin embargo, este proceso promueve la evolución somática de los tumores, al seleccionar variantes celulares resistentes a la acción de la inmunidad, y por tanto incapacitándolo. Lo anterior sustenta la significación de la inmunoterapia, considerada la piedra angular en el tratamiento de numerosas neoplasias, pues busca reforzar la inmunidad antitumoral, a la vez que bloquea los mecanismos de evasión a la inmunovigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maricarmen González Costa AAPG. Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2021;40(1).
2. Pineda MTR, Málaga L en B. La inmunología contra el cáncer. *Rev para Prof la salud*. 2020;3(22).
3. Pardoll D. Cancer and Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol*. agosto de 2015;42(4):523–38.
4. M. Gato, T. Liechtenstein, I. Blanco-Luquín, M.I. Zudaire GK y DE. Inmunoterapia genética con células dendríticas para el tratamiento del cáncer. *An Sis San Navarra*. 2015;38(2).
5. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy [Internet]. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc; 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208119301056>
6. McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the Immune System. *Methods Mol Biol*. 2019;2024:1–24.
7. Dra. Perla María Jacobo Velázquez DJGHL, Quintana DPC. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunol*. 2017;26(2):56–63.
8. Kunimasa K, Goto T. Immunosurveillance and immunoediting of lung



- cancer: Current perspectives and challenges. *Int J Mol Sci* [Internet]. enero de 2020;21(2):297. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/597/htm>
9. León J De, Pareja A. Inmunología del cáncer II : bases moleculares y celulares de la carcinogénesis *Cancer immunology II : molecular and cellular bases of carcinogenesis*. *Horiz Med*. 2019;19(2):84–92.
 10. M. Candeias S, S. Gaip U. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. noviembre de 2015;16(1):101–7.
 11. Joel de León AP. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Med* [Internet]. 2018;18(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2018000300011&script=sci_arttext
 12. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell*. 7 de abril de 2016;165(2):276–87.
 13. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev Med Chil*. 2020;148(7):970–82.
 14. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer*. noviembre de 2020;20(11):662–80.
 15. Simó-Perdigó M, Vercher-Conejero JL, Viteri S, García-Velloso MJ. Immunotherapy, cancer and PET. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. marzo de 2021;40(2):123–35.
 16. Ortiz-Aguirre JP, Velandia-Vargas EA, Rodríguez-Bohorquez OM, Amaya-Ramírez D, Bernal-Estévez D, Parra-López CA. Inmunoterapia personalizada contra el cáncer basada en neoantígenos. Revisión de la literatura. *Rev la Fac Med*. 2021;69(3):e81633.
 17. Teresa M, Pineda R. La inmunología contra el cáncer. *Rev para Prof la salud*. 2020;3(22).
 18. Salazar AP, Villagra A, Caglevic C. Actualización general de inmunoterapia



- en cáncer. Rev Med Chile. 2020;148:970–82.
19. Jiménez RAR. Inmunoterapia celular adoptiva con linfocitos de sangre de cordón umbilical en infecciones virales postrasplante hematopoyético Rivero Jiménez Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2016;32(1).
 20. Hernández D. Terapias celulares : una nueva era en la batalla contra el cáncer. Gac Medica Mex. 2018;154:547–9.
 21. Canales Rojas R. Actualidades sobre inmunoterapia para el cáncer renal. Vol. 21, Medwave. Medwave; 2021. p. e8202.
 22. Rodrigo Canales Rojas. Actualidades sobre Inmunoterapia para Cancer Renal. Medwave. 2021;21(5).
 23. Tomás Urrego Callejas Juan Felipe Soto Restrepo, Simon Sandoval Álvarez, Mateo Chvatal Medina, Rodolfo Gomez GV. Autoanticuerpos: una manifestación de los eventos adversos inmunológicos de la inmunoterapia en cáncer. Rev Colomb Reumatol. 2021;11(1).
 24. Tamariz Campillo AF, Corona Deschamps A, Mellado Orellana R, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Inhibidores de puntos de control inmunitario en estadios avanzados de melanoma. Acta Médica Grup Ángeles. 2021;19(1):108–15.
 25. Hernández-Cortés G, Fuertes S, Martínez V, Rubio M, Vera U, Murillo R, et al. MRI guided ROLL/SNOLL in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. marzo de 2021;40(2):91–9.
 26. Farmacia UGC, Universidad H, Almería T. Hipofisitis inducida por pembrolizumab , a propósito de un caso. 2021;1–2.
 27. Elizabeth R, Benavides O, Patricio D, Riera P. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin : desde una perspectiva molecular , diagnóstica. Arch Venez Farmacol y Ter. 2021;40(3):302–13.
 28. Rabinovich GA. ARTÍCULO ESPECIAL INMUNOTERAPIA EN CÁNCER . PERSPECTIVAS ACTUALES , DESAFÍOS Y NUEVOS HORIZONTES Terapias basadas en el bloqueo de puntos de control (checkpoints) inmunológicos.



- Medicina (B Aires). 2018;78:336–48.
29. García-Gil MF, Ramírez-Lluch M, Concellón-Doñate MA. RF- Immunotherapy in Merkel Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(6):553–5.
 30. Mendoza-del Solar G, Cervantes-Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2014;33:75–8.
 31. Infantes Esteban S. Una de las mejores terapias contra el cáncer: la Inmunoterapia. *Rev derecho, Empres y Soc.* 2016;9(2):93–106.
 32. Clave H, La P, Moderna M. Anticuerpos monoclonales : qué son y cómo cambiaron el rumbo de la inmunología. 1975;10–5.
 33. López García N del C, Vivar Morán CS, Bravo Amores AC, Rodríguez Avilés DA. Inmunoterapia en hemopatías malignas. *Reciamuc.* 2020;4(4):104–15.
 34. Calleja-Hernández MÁ, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: Current situation, challenges, and opportunities. *Farm Hosp.* 2020;44(3):100–8.
 35. Arguedas G, Paula M, Chan G, Fernández G, Fernanda M. USE OF ANTIBODIES AS ACTIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST NON-SMALL CELL LUNG CANCER. *Medicina (B Aires).* 2021;(506):68–88.
 36. Fuenmayor J, Hoyos RG, Montañó RF. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Rev Venez Oncol.* 2013;25(4):236–54.
 37. Carvajal B, Carrillo H, Ysmael-Acle Sánchez G, Román M, José J, semestral P, et al. Anticuerpos Monoclonales Biespecíficos: Desarrollo, Producción Y Anticancerígena. *Rev Médica La Univ Costa Rica.* 2019;(506):19.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.