



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INMUNOTERAPIA. “IMMUNE
CHECKPOINTS”.**

Autor: MOHAMED REDA, AMIAR

Tutor: LUIS MIGUEL BEDOYA DEL OLMO

Convocatoria: JUNIO 2018

ÍNDICE.

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIONES	6
5.1 Biología de los “Immune Checkpoints”	6
5.2 Farmacología de los “Immune Checkpoint Inhibitors”	10
5.3 Inhibición de CTLA-4 y de PD-1. Terapia Combinada	12
5.4 Efectos adversos de los “Immune Checkpoint Inhibitors”	13
5.5 Manejo de las reacciones adversas	15
5.6 Futuro de la inmunoterapia	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. Resumen.

Para evitar una excesiva respuesta mediada por las células T, el sistema inmunitario tiene una serie de receptores inhibidores llamados “Immune Checkpoints”. Las células cancerosas han sido capaces de modular estos receptores inhibidores promoviendo su acción, por lo que se favorece la inhibición del sistema inmunitario impidiendo que este pueda destruir las células cancerosas mediante la acción de las células T. Por ello se han desarrollado una serie de anticuerpos monoclonales que son inhibidores de estos receptores, y que al bloquearlos, se impide la excesiva inhibición del sistema inmunitario, permitiendo que este pueda actuar frente a las células cancerosas. Estos inhibidores se denominan “Immune Checkpoint Inhibitors” .

En la última década han ido apareciendo diferentes anticuerpos monoclonales para tratar varios tipos de tumores permitiendo la supervivencia de muchos pacientes, pero muchos de ellos siguen en estudio y aún se necesitan recabar más datos para poder usarlos con seguridad. Por último, hay que tener en cuenta que los “Immune Checkpoint Inhibitors” pueden producir reacciones adversas graves e incluso generar enfermedades autoinmunes.

2. Introducción y antecedentes.

El tratamiento del cáncer se puede realizar de diferentes formas según su localización y extensión. Entre los diferentes métodos que hay se encuentran la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, las terapias dirigidas, terapias hormonales, terapias génicas, cirugía láser y la inmunoterapia. Está demostrado que el sistema inmunitario juega un papel esencial en el desarrollo y progreso de un tumor o de una enfermedad autoinmune.

La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer consiste en la utilización de determinadas sustancias que estimulan o inhiban el sistema inmunitario a fin de tratar un determinado tipo de cáncer. El primer tratamiento se utilizó en 2011¹ y actualmente la inmunoterapia se puede dividir en dos grandes categorías: la inmunoterapia pasiva donde se administran componentes inmunitarios activados al paciente; y la inmunoterapia activa donde se administran agentes que estimulan de nuevo la respuesta inmune del paciente. Se realiza mediante la estimulación de las defensas naturales de un individuo para ayudarlo a combatir el cáncer.

Una parte importante en el tratamiento del cáncer mediante inmunoterapia es la modulación adecuada de los “Immune Checkpoints” (IC) mediante los “Immune Checkpoint Inhibitors” (ICI) que son anticuerpos monoclonales que bloquean a estos

receptores inhibidores por lo que se favorece la respuesta inmune. Hay que tener en cuenta que la principal función de estos receptores es la de prevenir una excesiva acción por parte del sistema inmunitario frente a un componente propio para evitar enfermedades autoinmunes, por lo que mutaciones en los genes que expresan estas moléculas pueden predisponer a determinados individuos a padecer enfermedades autoinmunes. Por tanto, favorecer la acción de estas moléculas o receptores inhibidores y de sus ligandos impediría la aparición de enfermedades autoinmunes, mientras que su bloqueo terapéutico tendría un efecto anti-tumoral y anti-infeccioso¹.

La activación de los linfocitos T del sistema inmunitario se realiza mediante el reconocimiento de uno o varios antígenos por el receptor de superficie de células T o T-cell receptor (TCR). Estos antígenos, son presentados a las células T por las células presentadoras de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad, característico de cada individuo. Estos antígenos que activan a las células T pueden ser de microorganismos patógenos (virus, bacterias, etc), de parásitos, propios de los tejidos lo que da lugar a las enfermedades autoinmunes y antígenos de tumores. Junto con el reconocimiento celular también se liberan una serie de sustancias inflamatorias que favorecen una respuesta inmunitaria adecuada, y se produce la diferenciación de los linfocitos T a los CD4+ (respuesta Th1 o Th2), a los CD8+ (respuesta citotóxica) o CD17+ (respuesta Th17). Para evitar una excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria se necesita una correcta homeostasis del sistema inmunitario, y esta correcta regulación se realiza mediante una serie de células y moléculas reguladoras que forman parte del sistema inmunitario, tanto en la inmunidad innata como la adaptativa, entre las cuales se encuentran los receptores inhibidores llamados colectivamente como los “Immune Checkpoints” cuya posible alteración puede propiciar el crecimiento de un tumor, la aparición de una enfermedad autoinmune o una respuesta inadecuada frente a un patógeno. Además de estos receptores inhibidores (“Immune Checkpoints”) que modulan la activación de los linfocitos T, también se encuentran los linfocitos T reguladores, las células supresoras derivadas mieloides, los macrófagos tipo M-2 y citoquinas reguladoras como la Il-10 y el TGF- β (Factor de Necrosis Tumoral beta). Estas células reguladoras, moléculas e “Immune Checkpoints” suelen ser potenciados durante un cáncer o una enfermedad infecciosa crónica como un mecanismo de inhibición del sistema inmunitario, convirtiéndose así en una adecuada diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y para la realización de vacunas frente a enfermedades infecciosas².

Los receptores inhibidores (IC) se expresan sobre todo en las células T, y sus ligandos en las células presentadoras de antígenos para regular la respuesta inmune y evitar una respuesta celular excesiva. Se ha comprobado que el cáncer es capaz de modular estos receptores reguladores impidiendo que las células T destruyan el tumor y por lo tanto impidiendo la correcta respuesta inmune frente a la aparición del tumor, ya que las células T se encuentran inhibidas, y como consecuencia se produce la disminución de la producción de IL-2, la disminución de su capacidad de replicación, una menor citotoxicidad y la disminución de la activación de factores proinflamatorios como NF- κ B, NFAT y AP-1. Esto se consigue mediante la sobre estimulación de estos receptores inhibidores de los linfocitos T produciéndose una inhibición de la respuesta inmune frente al cáncer ya que la actividad de los linfocitos T disminuye por el aumento de la expresión de estos receptores inhibidores o “Immune Checkpoints”³.

La inmunoterapia se basa en fármacos (“Immune Checkpoint Inhibitors”) que bloqueen estas moléculas inhibidoras para favorecer una respuesta inmune adecuada, aumentando la actividad de las células T frente al tumor. Se ha visto que este tratamiento es eficaz en varios tipos de tumores humanos como el de pulmón, mama, melanoma y de vejiga. La mayoría de los fármacos actualmente en uso son anticuerpos monoclonales que bloquean las proteínas CTLA-4 (“Cytotoxic Lymphocyte Associated Protein 4”) y PD-1 (“Programmed Cell Death 1”) que se expresan en la superficie de los linfocitos T, y frente a PD-1-L (PD-1 Ligando) que se expresa en las células presentadoras del antígeno⁴.

La tolerancia inmune es un término que define la capacidad del sistema inmunitario de no reaccionar frente a componentes propios ni frente a nuestra flora microbiana natural. Se ha comprobado que el uso de estos anticuerpos monoclonales (ICIs) frente a estos receptores inhibidores que son capaces de modular la respuesta inmune, generan bastantes reacciones adversas que pueden llegar a ser muy graves como algunas enfermedades autoinmunes que pueden ser irreversibles. También destacan alteraciones dermatológicas, endocrinas, gastrointestinales; y otras reacciones adversas más graves a nivel cardíaco, hepático y neurológico.

Para mejorar la eficacia de estos tratamientos frente el cáncer y disminuir las reacciones adversas es imprescindible conocer las diferentes vías de señalización que se activan, además de las vías secundarias que pueden modular la respuesta general y las diversas moléculas que intervienen en las diferentes vías y sus interacciones, para un tratamiento adecuado del tumor⁵.

3. Objetivos.

- Establecer los diferentes “Immune Checkpoints” que intervienen en la respuesta inmunitaria.
- Estudiar la farmacología de los “Immune Checkpoint Inhibitors”.
- Revisar la aplicación de la inmunoterapia en algunos tipos de cáncer como el melanoma, el cáncer de pulmón, cáncer de vejiga o el cáncer de mama. Tanto en monoterapia con un único anticuerpo monoclonal como en terapia combinada usando distintos anticuerpos monoclonales.
- Delimitar los posibles efectos adversos de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer como enfermedades autoinmunes y otras reacciones adversas.
- Evaluar el futuro de la inmunoterapia y el uso de tratamientos más seguros y con menos efectos adversos.

4. Material y métodos.

En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica usando diferentes artículos científicos de los últimos 10 años obtenidos a partir de diferentes bases de datos como PubMed, diferentes departamentos de salud como el de Estados Unidos o el Británico, la Agencia Europea del Medicamento, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, la FDA, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, etc. Para la búsqueda de los distintos artículos se han usado palabras clave como: “Inmunoterapia”, “Immune Checkpoints”, “cáncer”, “linfocitos T”, “oncoinmunología”, “tolerancia inmunitaria”. Todos los artículos consultados fueron realizados por científicos de distintas universidades del mundo, entre las cuales se encontraban universidades muy conocidas y de prestigio.

5. Resultados y discusiones.

5.1. Biología de los “Immune Checkpoints”.

Estos receptores inhibidores se pueden clasificar en dos grandes grupos según su tolerancia inmune evaluada por el grado de toxicidad inmune observado cuando se envía una señal a través de estos receptores por modulación farmacológica o genética.

CTLA-4 y PD-1 son receptores inhibidores que forman parte del primer grupo que incluyen los IC críticos para el mantenimiento de la tolerancia inmune. El uso de anticuerpos

monoclonales humanizados frente a estos receptores ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento de varios tipos de tumores, pero hay una gran parte de los pacientes que no responden a esta terapia. Se observó que hasta un 25% de los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales frente a PD-1, y un 85% que recibieron anticuerpos monoclonales frente a CTLA-4 sufrieron reacciones adversas, incluyendo algunas enfermedades autoinmunes¹. De esto se deduce lo complejas que son las diferentes vías de señalización que se activan al mismo tiempo modulando la señal y por ello es muy importante intentar conocerlas y ver todas las vías que se activan simultáneamente.

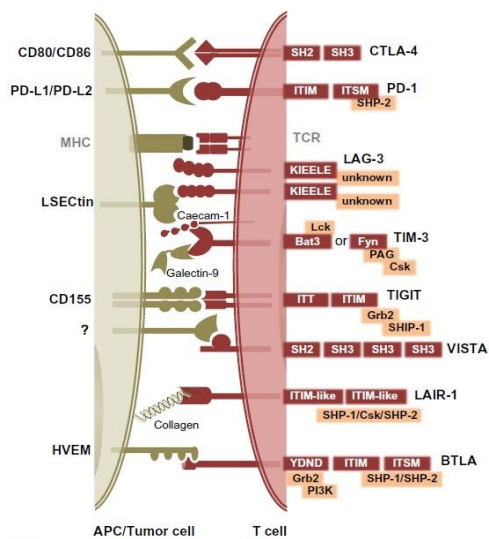
CTLA-4 es el primer IC que se descubrió y que se usó como diana terapéutica para tratar algunos tipos de cáncer. En los linfocitos T convencionales se encuentra en el interior de vesículas intracelulares, mientras que en los linfocitos T reguladores es donde más se expresa. El mecanismo que regula su mayor o menor expresión en la superficie de los linfocitos T aún no está bien determinado, pero se ha visto que compite con el receptor CD28 para unirse con CD80 o CD86 presente en la célula presentadora del antígeno incluidas algunas células tumorales, debido a una mayor afinidad de CTLA-4 por estos ligandos en comparación con CD28 cuya unión es necesaria para que se produzca una correcta respuesta inmune. Además, la unión de CTLA-4 a CD-80 o CD-86 favorece su internalización por transendocitosis limitando su expresión y por lo que no se produce la coestimulación necesaria por unión a CD28 reduciéndose la respuesta inmune. Se ha comprobado que la cadena citoplasmática de CTLA-4 regula su posición situándose en el gangliósido GM-1 que contiene lípidos en el interior de la sinapsis inmunitaria que es una estructura supramolecular estable que se da en la unión celular entre un linfocito T y una célula presentadora de antígeno. Esta es una estructura tridimensional compleja y muy dinámica, en la región de contacto entre el linfocito T y la célula presentadora del antígeno, con una intensa actividad de señales bioquímicas entre estas células^{6 7}. La internalización de CTLA-4 está regulada por la cadena $\mu 2$ del complejo de la proteína adaptadora de clatrina 2 (AP-2) que se une a la cadena citoplasmática de CTLA-4 por vía de la secuencia Tirosina 201 VKM. La unión de CTLA-4 también influye en la adhesión y movilidad de las células T e interfiere con las interacciones entre la célula T y la célula presentadora del antígeno de una manera específica. Se ha demostrado que la unión de CTLA-4 inhibe la activación de los linfocitos T, modulando negativamente moléculas necesarias para una correcta respuesta inmune como los factores de transcripción NF- κ B, NFAT, AP-1 y la menor producción de IL-2 en los linfocitos T convencionales. Se sabe que CTLA-4 es una molécula inhibidora del sistema inmune pero aún se desconoce la vía o vías

de señalización por las que este proceso se produce y hay bastantes teorías que intentan explicar este proceso de inhibición⁸.

Al igual que CTLA-4, PD-1 también es un IC importante para una correcta respuesta inmune y se ha usado como diana terapéutica para el tratamiento de diferentes tipos de tumores con éxito al bloquear esta molécula inhibidora o por bloqueo de su ligando PD-1L. Este receptor se encuentra sobre expresado en la superficie de linfocitos T activados, linfocitos T de memoria y en los linfocitos T helper (colaboradores); y en menor proporción se encuentra en los linfocitos T reguladores y en los linfocitos T diferenciados terminales. La cadena citoplasmática de PD-1 contiene un inmunoreceptor tirosina-quinasa activador (ITSM) y un inmunoreceptor tirosina-quinasa inhibidor (ITIM) que son fosforilados en la tirosina 248 y 223 después de que PD-1 se una con su ligando PD-L1 o con el ligando PD-L2 con el que tiene mayor afinidad. Cuando se produce la fosforilación de las tirosinas de ITSM e ITIM se acopla la tirosina fosfatasa SHP-2, que en los linfocitos T convencionales desfosforila moléculas presentes en el complejo de la vía de señalización del receptor del linfocito T o TCR inhibiéndose la señalización celular en el interior de las células T. Se ha demostrado que la inhibición de los linfocitos T es proporcional a la mayor o menor expresión de PD-1 en su superficie. Cuando los niveles de PD-1 son muy bajos, es suficiente para bloquear la producción de TNF- α , de IL-2 y de reducir la proliferación de linfocitos T; si los niveles de PD-1 son medianamente bajos se inhibe la producción de IFN- γ y disminuye la citotoxicidad celular de los linfocitos; por último, se produce la inhibición de la respuesta inflamatoria de los macrófagos por bloqueo de la producción de proteína-beta-1 cuando la expresión de PD-1 es elevada en la superficie de los linfocitos T⁹ (figura 1).

Estos mecanismos son importantes para modular la respuesta inmune frente a antígenos propios y evitar así linfocitos T autorreactivos mediante la mayor o menor expresión de PD-1 en su superficie según la afinidad del receptor de linfocitos T (TCR) por antígenos propios, donde habrá mayor expresión de PD-1 en aquellos linfocitos cuyo TCR tenga una cierta afinidad por algún componente propio, generándose así lo que se conoce como la tolerancia inmune. PD-1 también es capaz de inhibir la glucólisis que es la principal vía metabólica de los linfocitos T para obtener energía durante su diferenciación, y también favorecen la oxidación de ácidos grasos evitando que los linfocitos T efectores se desarrollen completamente. Este receptor inhibidor, cuando se activa, también inhibe la proliferación celular de los linfocitos T por bloqueo de su ciclo celular a nivel de la fase G1 actuando sobre las proteínas de señalización celular Akt y Ras necesarias para que se complete el ciclo celular, e induce al agotamiento de las células T al regular positivamente el factor de

transcripción de leucina, ATF-like (BATF) inhibiéndose las funciones de la célula T y promoviendo su agotamiento por inhibición del factor de transcripción AP-1. La mayor expresión de PD-1 se produce cuando la exposición al antígeno es demasiado prolongada y su bloqueo aumenta o restaura la actividad citotóxica de los linfocitos T (CD8+). Pero en los linfocitos T colaboradores y los reguladores, que expresan en su superficie PD-1 y CTLA-4 en mayor proporción que los linfocitos T reguladores, sus actividades no se ven inhibidas¹⁰. Además de CTLA-4 y de PD-1, hay otros receptores inhibidores que se han ido descubriendo a lo largo de los últimos años y que forman parte del segundo grupo de IC que contribuyen al mantenimiento de la tolerancia inmunitaria. Se incluyen: “lymphocyte activation gene-3” (LAG-3), “T cell immunoglobulin-3” (TIM-3), “T cell immunoglobulin and ITIM domain” (TIGIT), “V-domain Ig suppressor of T cell activation” (VISTA), “leukocyte-associated Ig-like receptor” (LAIR-1), and “B- and T-lymphocyte associated” (BTLA)¹¹. Los estudios clínicos aún no han demostrado la eficacia del tratamiento antitumoral al usar estos “Immune Checkpoints” como dianas terapéuticas y aún se están realizando muchos trabajos sobre estos nuevos receptores inhibidores¹² (figura 2).



Immune checkpoints and their ligands. Immune checkpoint receptors expressed in T cells (red) bind to their ligands expressed in APCs, including tumor cells (green). The intracellular portion of immune checkpoint receptors contains different binding motifs (red squares). These motifs recruit effector molecules, such as the tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2, which dephosphorylate key proteins in the TCR signaling cascade; the T cell inhibitory kinase Csk, which down modulates T cell activation by phosphorylating the inhibitory γ_{505} of Lck; and the adaptor proteins Grb2 and PAG, which recruit other effector molecules that prevent the propagation of TCR signaling

Figura 1. Representación de los diferentes “Immune Checkpoints” y sus ligandos.

Timeline of immune checkpoint discovery. The figure shows a timeline of inhibitory receptor discovery. The stacked bars correspond to the number of PubMed published studies in each year. *Number of publications until July 6, 2017

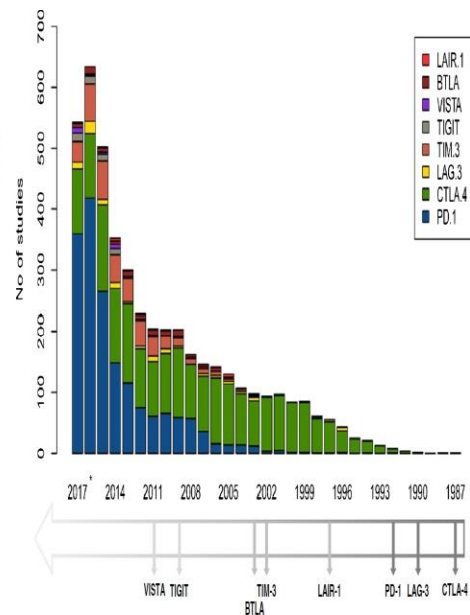


Figura 2. Evolución del descubrimiento de los diferentes IC.

Tocheva et al. Curr Allergy Asthma Rep (2017) 17:72.

El tratamiento del cáncer mediante inmunoterapia se ha realizado sobre todo frente a dos tipos de tumores que son el melanoma metastásico y un determinado tipo de cáncer de pulmón

(“advanced squamous non–small cell lung cáncer” (NSCLC)). También se investiga para el cáncer de vejiga y el de mama, además de otros tipos de tumores. Las primeras células inmunitarias efectoras contra un tumor que forman parte de la inmunidad adaptativa son los linfocitos T, incluyendo a los linfocitos T helper (colaboradores) que juegan un importante papel para el reconocimiento de las células tumorales, y los linfocitos T citotóxicos con capacidad de destruir células cancerosas¹³.

5.2. Farmacología de los “Immune Checkpoint Inhibitors”.

Hay varios fármacos que se usan en inmunoterapia para tratar diferentes tipos de cánceres, algunos autorizados para su uso y otros todavía en estudio. En este trabajo nos vamos a centrar en tres anticuerpos monoclonales para su uso en los dos tumores previamente mencionados, el melanoma metastásico y el cáncer de pulmón , y que están aprobados por la FDA. Entre estos fármacos se encuentra el ipilimumab que es una inmunoglobulina monoclonal humana G1 frente al receptor inhibitorio de superficie CTLA-4 que se encuentra sobre expresado en varios tipos de cáncer. El bloqueo de CTLA-4 por el ipilimumab impide que este receptor se una a CD80/CD86 de la célula presentadora del antígeno, lo que permite que CD80/CD86 interactúe con receptores coestimuladores promoviéndose la respuesta inmune.

También son ICIs el pembrolizumab y el nivolumab que son anticuerpos monoclonales cuya diana terapéutica es el “Immune Checkpoint” o receptor inhibitorio PD-1 presente en las células T. El pembrolizumab es una inmunoglobulina humanizada, un anticuerpo procedente de otra especie al cuál se le ha modificado su secuencia proteica para que sea lo más parecida posible a un anticuerpo humano y evitar así posibles reacciones de hipersensibilización, mientras que el nivolumab es una inmunoglobulina totalmente humana. La unión del pembrolizumab o del nivolumab al receptor inhibitorio PD-1 impide que este se una a sus ligandos PD-1L o PD-2L en la célula tumoral evitándose que se inhiba la respuesta inmune por inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de la producción de citoquinas; además, el bloqueo de PD-1 produce una mayor activación del sistema inmunitario¹⁴ (figura 3).

Estos tres ICIs se administran por vía intravenosa y sus dosis, intervalos de dosificación y de administración varían. Los tres fármacos tienen una vida media prolongada, siendo de 15 días para el ipilimumab, 26 días para el pembrolizumab y de 27 días para el nivolumab. Su aclaramiento renal es bajo como el de la mayoría de los anticuerpos monoclonales y depende sobre todo del peso; pero se vio que el aclaramiento de estos fármacos no se veía afectado ni por la edad ni por el sexo, y tampoco se veía afectada en pacientes con insuficiencia renal

moderada o insuficiencia hepática moderada, deduciéndose que no se necesitaban ajustes de dosis para estas subpoblaciones. El uso de estos fármacos aún no se ha podido estudiar en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, por lo que la seguridad de estos fármacos en esta población aún no se ha podido establecer. Tampoco se han publicado todavía estudios de posibles interacciones con estos fármacos, estando la posibilidad de que cualquier fármaco, patología o condición que afecte al sistema inmunitario pueda modificar la actividad de estos medicamentos¹⁵.

Los tres ICIs se pueden usar para tratar el melanoma metastásico. Al principio se dudaba de cuál de ellos tenía mayor efectividad para este tipo de cáncer pero luego se incluyeron como tratamiento de primera línea frente a esta patología y además tienen una eficacia superior al uso de la quimioterapia. La Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network NCCN) recomienda el uso del ipilimumab para pacientes con una esperanza de vida mayor de 12 semanas; esto es una diferencia importante con los otros fármacos debido a que el ipilimumab tarda más tiempo en hacer efecto. El pembrolizumab y nivolumab se recomiendan en pacientes con una esperanza de vida menor de 12 semanas por su mayor rapidez de acción. También es importante tener en cuenta que el pembrolizumab se evaluó en pacientes refractarios al ipilimumab, y este demostró gran eficacia en estos pacientes. Aunque estos tratamientos son eficaces y tienen diferentes limitaciones, aún no se sabe exactamente cómo combinarlos y su secuencia de administración. Un estudio demuestra la mayor eficacia de los inhibidores de PD-1 en pacientes donde los inhibidores de CTLA-4 no han sido eficaces, por lo que se recomienda el uso de los bloqueadores de PD-1 cuando fallan los inhibidores de CTLA-4 e incluso es recomendable usar directamente los inhibidores de PD-1 en el caso del melanoma metastásico. También se ha demostrado en diferentes estudios que usar inhibidores de PD-1 directamente incluso en otros tipos de tumores sería la opción más apropiada en monoterapia como primera línea de uso, pero el problema es que no hay suficientes datos para demostrar su eficacia y seguridad a largo plazo, a diferencia del ipilimumab (inhibidor de CTLA-4) que sí se ha demostrado que es seguro y eficaz a largo plazo. En general, el uso de inhibidores de CTLA-4 como monoterapia está recomendado en tumores más estables de evolución lenta¹⁶.

El cáncer de pulmón no microcítico constituye el 85% de los casos de cáncer de pulmón. La inmunoterapia se usa en los casos en los que se produce la metástasis del tumor o cuando es resistente a otros agentes antitumorales como el docetaxel que se usa inicialmente en estos casos. Cuando se produce esto, se puede usar el nivolumab. En diferentes estudios se ha visto que los inhibidores de PD-1 carecen de actividad clínica sobre los adenocarcinomas, un tumor

maligno de un epitelio glandular y tampoco se ha demostrado su eficacia frente al cáncer de pulmón microcítico, pero se ha demostrado su eficacia frente al cáncer de pulmón no microcítico refractario al tratamiento estándar y por ello se ha autorizado su uso en estos casos. También se ha comprobado su eficacia como tratamiento de primera línea y se vio que era eficaz en pacientes que presentaban o no en el tumor el ligando de PD-1 (PD-1L), por lo que, en este caso, se usaría el nivolumab como tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico en estado avanzado. También se ha aprobado recientemente el uso del pembrolizumab en este tipo de cáncer en fase avanzada y que tengan el ligando de PD-1 (PD-1L) positivo¹⁷.

Immune checkpoint inhibitors with a licence for use in cancer								
	Target	Tumour group	Line of treatment	Trial name	Regulatory approval			Citation
					FDA	EMA	NICE	
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma	2nd	NA	Mar 11	May 11	Dec 12	PMID: 20525992
			1st	NA	NA	Sep 13	Jul 14	PMID: 21639810
			Adjuvant	EORTC 18071	Oct 15	NA	NA	PMID: 27717298
Nivolumab	PD-1	Melanoma	2nd	Checkmate 037	Dec 14	Apr 15	Feb 16	PMID: 25795410
			1st	Checkmate 066	NA	Apr 15	Feb 16	PMID: 25399552
		Squamous lung	2nd	Checkmate 017	Mar 15	Sep 15	NA	PMID: 26028407
			Nonsquamous lung	2nd	Checkmate 057	Oct 15	Sep 15	NA
		RCC	2nd	Checkmate 025	Nov 15	Feb 16	Nov 16	PMID: 26406148
		Hodgkin's lymphoma	3rd	NA	May 16	Oct 16	NA	PMID: 27451390
		Head and neck	2nd	Checkmate 141	Nov 10	May 17	NA	PMID: 27718784
		Urothelial	2nd	Checkmate 275	Feb 17	Jun 17	NA	PMID: 28131785
Pembrolizumab	Lung	Lung	2nd	Keynote 001	Oct 15	Jun 16	Dec-16	PMID: 25891174
			1st	Keynote 024	Oct 16	Dec 16	NA	PMID: 27718847
			1st + Carbo/Pem	Keynote 021	May 17	NA	NA	PMID: 27745820
		Melanoma	2nd	Keynote 001	Sep 14	May 15	Oct-15	PMID: 25034862
		Head and neck	2nd	Keynote 012	Aug 16	NA	NA	PMID: 27247226
		Hodgkin's lymphoma	2nd	Keynote 013 + 087	Mar 17	May 17	NA	PMID: 28441111
		Urothelial	1st (platinum ineligible)	Keynote 052	May 17	NA	NA	
			2nd	Keynote 045	May 17	NA	NA	PMID: 28212060
	MSI-H/dMMR solid tumour	2nd	NA	May 17	NA	NA		
Atezolizumab	PD-L1	Urothelial	2nd	NA	May 16	Jul-17	NA	PMID: 26952546
			1st (platinum ineligible)	IMvigor210	Apr 17	Jul 17	NA	
		Lung	2nd	OAK	Oct 16	Jul 17	NA	PMID: 27979383
Durvalumab		Urothelial	2nd	Study 1108	May 17	NA	NA	PMID: 27269937

Abbreviations: CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; dMMR = mismatch repair deficient; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; MSI-H = microsatellite instability high; NA = not available; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; RCC = renal cell carcinoma.

Figura 3. Diferentes ICIs con sus dianas terapéuticas.

Jessica S Brown et al. British Journal of Cancer (2018) 118, 312–324.

5.3. Inhibición de CTLA-4 y de PD-1. Terapia combinada.

Se ha evaluado la eficacia de la combinación de fármacos que inhiben ambas dianas terapéuticas, CTLA-4 y PD-1, en algunos tipos de cáncer y se ha demostrado en varios casos que la terapia combinada mejora los resultados del tratamiento ya que se observa una relación sinérgica entre ellos, por una mayor eficacia de esta terapia combinada frente a la monoterapia, pero aún se necesitan más datos a largo plazo y valorar los beneficios clínicos frente al incremento de la toxicidad de este tratamiento. El problema surge a la hora de

combinar adecuadamente estos medicamentos, además de conocer las dosis, pautas de dosificación adecuadas y cuándo utilizar esta terapia.

Se realizó un estudio con una serie de pacientes que presentaban melanoma metastásico y con BRAF mutado donde se comparó el uso de la combinación nivolumab e ipilimumab, con la administración única del ipilimumab durante el máximo tiempo posible hasta remisión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se vio que la respuesta en los pacientes que recibieron la terapia combinada era mucho mejor que en aquellos pacientes que solo recibieron el ipilimumab y que disminuía el riesgo de fallecer por la enfermedad, pero aún es necesario recabar más datos sobre este tipo de terapia¹⁸.

La aparente actividad sinérgica del uso de inhibidores de CTLA-4 y de PD-1 también conlleva un mayor riesgo de toxicidad. Aproximadamente, entre un 60% y un 70% de los pacientes pudieron completar cuatro ciclos de tratamiento, tanto en la monoterapia como en la terapia combinada. Sin embargo, aparecieron efectos adversos en el 91% de los pacientes tratados con la terapia combinada y un 93% de los pacientes con monoterapia¹⁹.

5.4. Efectos adversos de los “Immune Checkpoint Inhibitors”.

La mayoría de los efectos adversos de estos fármacos se producen por su acción sobre el sistema inmunitario por lo que se denominan reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (irAE: “immune response adverse effect”); pero también existen otros tipos de efectos adversos que se desarrollarán a continuación.

Estas reacciones adversas afectan hasta dos tercios de los pacientes tratados con estos fármacos y se conocen tanto a nivel pre-comercialización como a nivel post-comercialización. Como estos fármacos son capaces de modular el sistema inmune, pueden producirse reacciones autoinmunes en las personas que tomen estos medicamentos (presencia de linfocitos T autorreactivos que pueden detectarse en la sangre de los pacientes) porque se rompe la homeostasis inmunitaria al interferir con estos receptores inhibidores, además de verse afectada la actividad de los linfocitos T reguladores²⁰.

Por ejemplo, se han detectado casos de pacientes con cáncer tratados con anticuerpos anti-PD-1 que han desarrollado diabetes de tipo I por una reacción autoinmune del paciente frente a sus propias células beta pancreáticas (Islotes de Langerhans) donde se han detectado linfocitos T CD8+ autorreactivos. También, se ha visto la presencia de linfocitos T CD8+ en pacientes tratados con anticuerpos frente a PD-1 y que han desarrollado una miocarditis linfocítica²¹.

Las reacciones adversas más frecuentes son el cansancio y las toxicidades dermatológicas, que se suelen manifestar de forma temprana; seguidas de toxicidad gastrointestinal (diarrea, colitis, etc) que se manifiestan entre la segunda y tercera dosis; y finalmente toxicidad hepática y endocrinopatías que se manifiestan a partir de la tercera dosis en la mayoría de los casos. También se han registrado reacciones adversas menos frecuentes como la uveítis, inflamación del páncreas o pancreatitis, neuropatías, neumonías y miocarditis.

Algunas reacciones adversas están más relacionadas con un determinado tipo de inhibidor aunque, también influye el tipo de cáncer tratado y su estadio. Por ejemplo, se ha visto que efectos adversos como la mucositis, la boca seca o el aumento de las transaminasas son más comunes al usar inhibidores de CTLA-4.

Según la base de datos de reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU que clasifica estos efectos adversos, el uso de inhibidores de PD-1 conlleva un menor riesgo de efectos adversos por lo que son mejor tolerados que los inhibidores de CTLA-4. También es importante tener en cuenta que las reacciones adversas derivadas del uso de inhibidores de CTLA-4 dependen de la dosis administrada por lo que a mayor dosis, mayor frecuencia de efectos adversos; mientras que las reacciones adversas de los inhibidores de PD-1 no parece ser que dependan de la dosis administrada²².

El avance de la tecnología y la secuenciación del genoma humano han permitido la realización de varios estudios que relacionan los diferentes polimorfismos genéticos con los genes que codifican estos receptores inhibidores. Conocer estos datos puede ser importante para prevenir algunas reacciones adversas en pacientes tratados con estos fármacos en monoterapia o terapia combinada. Se sabe que polimorfismos en los genes que codifican CTLA-4 y PD-1 han sido fuertemente relacionados con diferentes enfermedades autoinmunes. También es importante mencionar que mutaciones en los genes que codifican CTLA-4 y TIM-3, han sido relacionadas con una mayor predisposición a padecer asma y diferentes alergias²³.

El uso de estos ICIs en pacientes con melanoma o cáncer de pulmón han demostrado un nivel de toxicidad aceptable, por lo que su beneficio es mayor que el riesgo que generan. También se ha estudiado si se podrían usar estos medicamentos en pacientes con una enfermedad autoinmune previa sin que se produzca una exacerbación de su patología inmune por usar estos fármacos. El problema es que en los ensayos clínicos realizados se excluían este tipo de pacientes, pero en algunos casos de pacientes con enfermedades autoinmunes se han utilizado estos fármacos de manera satisfactoria, mientras que en otros casos se producía el agravamiento de la enfermedad como en el caso de la esclerosis múltiple. Por tanto, la

administración de estos medicamentos a este tipo de pacientes se realiza según el estado de cada paciente de forma individual teniendo en cuenta el beneficio que supone tratar el tumor frente al riesgo de exacerbar la enfermedad autoinmune del paciente.

En cuanto al uso de la terapia combinada, se vio que las reacciones adversas que aparecían eran mayores que en monoterapia. Se observaron reacciones adversas de grado 3-4 sobre todo durante la terapia combinada siendo las más frecuentes de este tipo: la colitis, diarrea y aumento de la alanina aminotransferasa. Estas reacciones adversas hacen que el tratamiento sea discontinuo, y que aunque aumente la toxicidad, también aumenta la eficacia²⁴ (figura 4).

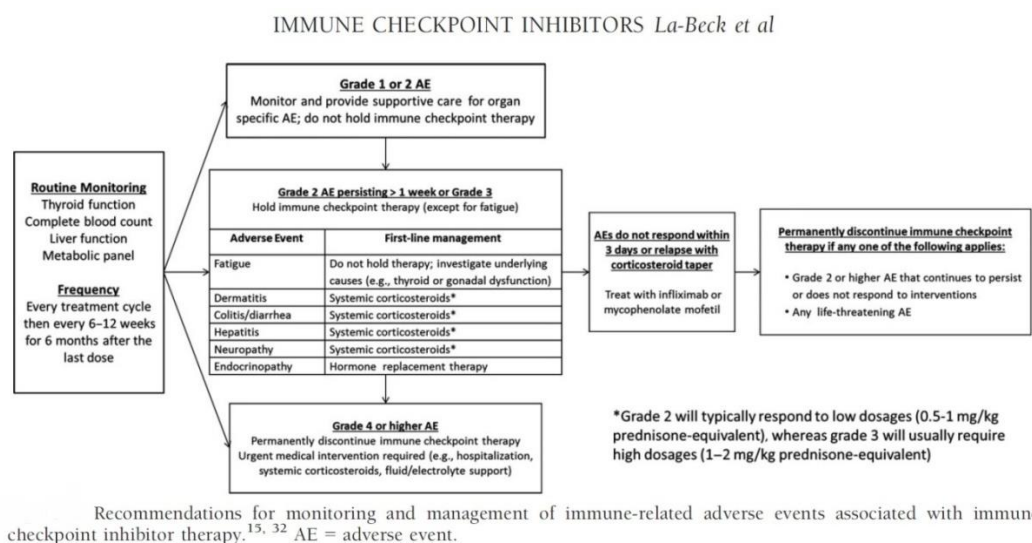


Figura 4. Recomendaciones para el manejo de las posibles reacciones adversas.

La-Beck et al. Immune Checkpoint Inhibitors. 2015.

5.5. Manejo de las reacciones adversas.

Se ha realizado un consenso sobre cómo manejar estas reacciones adversas a partir de datos clínicos. Estos efectos negativos se deben a una excesiva activación del sistema inmunitario por el bloqueo de los receptores inhibidores, que además de actuar sobre el tumor, afectan a otras regiones del organismo. En algunos casos, puede ser necesario el uso de inmunosupresores de forma temporal, tanto en la monoterapia como en la terapia combinada. En ambos casos se pueden usar corticoesteroides de forma sistémica para tratar algunas de estas reacciones adversas,

La terapia profiláctica para prevenir las reacciones adversas no está recomendada en estos casos y los pacientes deben estar continuamente controlados para detectarlas lo antes posible ya que es importante para poder manejarlas con eficacia²⁵.

Las reacciones adversas de grado 1-2 se manejan con un tratamiento sintomático; el uso de moduladores del sistema inmune (inmunosupresores) solo se realiza en el caso de reacciones

adversas de grado 3 o más, y en el caso de que reacciones adversas de grado 2 se mantengan durante más de una semana.

En los pacientes refractarios al tratamiento con corticoesteroides, se puede llegar a usar el infliximab (potente antiinflamatorio-inmunosupresor) y el micofenolato de mofetilo (inmunosupresor) de forma eficaz. Hay que tener en cuenta que, si hay un aumento de las transaminasas, se debe suspender el infliximab porque puede agravar el daño hepático²⁶.

5.6. Futuro de la inmunoterapia.

Nuevos estudios sobre los distintos inhibidores de los “Immune Checkpoint” ofrecen numerosas posibilidades para tratar varios tipos de tumores y cada vez se van obteniendo más datos a partir de distintos trabajos científicos y de ensayos clínicos. Se han ido descubriendo nuevas dianas terapéuticas sobre las que se puede actuar y nuevos fármacos, muchos de los cuales aún están en estudio y necesitan más tiempo para poder comercializarse. También se intenta determinar la forma más eficaz de poder combinar varias terapias para poder tratar adecuadamente una enfermedad sin que el riesgo supere el beneficio y evitar así posibles toxicidades²⁷.

La inhibición de CTLA-4 y de PD-1 son los procesos más estudiados actualmente y es con lo que se tiene mayor experiencia clínica, pero se han ido añadiendo en los últimos años nuevos receptores inhibidores como la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), el gen de activación del linfocito 3 (LAG-3) y el receptor similar a inmunoglobulina asesino de células (“killer cell immunoglobulin-like receptors” KIRs); y moléculas que son capaces de inhibirlos actuando también como “Immune Checkpoint Inhibitors”. Por ejemplo, recientes estudios pre-clínicos han demostrado que el uso de inhibidores frente a LAG-3 y TIM-3 (inmunoglobulina celular T 3) producían una reducción del crecimiento de un tumor en modelos animales (ratones de laboratorio); el uso de inhibidores de TIM-3 se está estudiando para tratar tumores sólidos malignos y metástasis; los inhibidores de LAG-3 se están probando también para el tratamiento del melanoma, cáncer renal y de mama; el uso combinado de anticuerpos frente a LAG-3 y PD-1 se está estudiando para el tratamiento de tumores sólidos en estadio avanzado y para tumores que afectan al sistema sanguíneo. La mayoría de estos estudios aún están en fase I, pero cada vez se van obteniendo más resultados²⁸.

A pesar de los éxitos clínicos del uso de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer, aún hay que ver frente a qué tipos de cáncer se puede aplicar, y también hay que tener en cuenta las características del paciente para que respondan de manera efectiva frente al tratamiento y evitar posibles reacciones adversas. Además, hay que seguir optimizando la dosis que hay que

administrar a cada paciente, y también tener en cuenta el intervalo de dosificación, la secuencia de administración y el uso de la terapia combinada para obtener respuestas clínicas duraderas. Para esto, aún se necesitan realizar más estudios para recabar datos y elaborar guías terapéuticas lo más actualizadas posible para mejorar las diferentes estrategias inmunoterapéuticas. Finalmente, podríamos decir que el uso de la inmunoterapia abre un sin fin de posibilidades para tratar diferentes tipos de tumores²⁹ (figura 5).

New Immune Checkpoint Inhibitors in the Clinical Pipeline

Agent	Target	Clinical trial phase	Cancer type
Tremelimumab	CTLA-4	III	Advanced melanoma
Pidilizumab	PD-1	II	Mesothelioma
MPDL3280A	PD-L1	III	Hematologic or solid cancers
MEDI4736	PD-L1	III	NSCLC, urothelial bladder cancer
Elotuzumab	IDO-1	III	NSCLC
INCB024360	IDO-1	II	Multiple myeloma
Indoximod	IDO-1	II	Solid cancers
Lirilumab	KIR	II	Breast cancer
IMP321	LAG-3	II	Hematologic or solid cancers
			Melanoma

CTLA-4 = cytotoxic lymphocyte-associated protein 4; IDO-1 = indoleamine 2,3-dioxygenase 1; KIR = killer cell immunoglobulin-like receptor; LAG-3 = lymphocyte-activation gene 3; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1.

Gary W. Jean et al.
Pharmacotherapy
Volume 35, Number 10,
2015.

Figura 5. Futuros ICIs en fase de estudio.

6. Conclusiones.

- El bloqueo de algunos receptores inhibidores presentes en la superficie de linfocitos T mediante el uso de anticuerpos monoclonales ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de algunos tipos de tumores obteniéndose respuestas clínicas duraderas. Se usan sobre todo inhibidores frente a los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1 (que son los que se han aprobado por ahora), estando muchos otros en estudio y que tienen numerosas posibilidades terapéuticas.
- Actualmente, estos principios activos se usan frente al melanoma o frente al cáncer de pulmón, además de otros tipos de tumores que aún se están investigando. Pero hay que tener en cuenta, que una gran parte de los pacientes no respondieron al tratamiento o desarrollaron algún tipo de resistencia. Además, el uso de los “Immune Checkpoint Inhibitors” ha generado numerosas reacciones adversas muy variables, algunas de las

cuáles pueden llegar a ser muy graves como la aparición de una enfermedad autoinmune de por vida.

- Para superar estos problemas es necesario conocer mejor las vías de señalización celulares implicadas en los receptores inhibidores de las células inmunitarias y las diferentes moléculas implicadas. Esto nos permitirá diseñar terapias anti-cancerosas mucho más eficaces y con menos reacciones adversas, que es el objetivo principal. Conocer estas vías de señalización, también nos permitirán tratar enfermedades autoinmunes con el objetivo de mantener la tolerancia inmune en los diferentes tejidos. Pero hay que tener en cuenta que pueden haber diferentes tipos de receptores inhibidores de una célula T a otra según su localización tisular, lo que puede influir en su actividad y en la posible aparición de efectos adversos; y los datos actuales aún son insuficientes para conocer la distribución de los diferentes receptores inhibidores en los distintos tejidos y las diferentes vías de señalización, siendo ambas cosas muy importantes y necesarias para poder diseñar una terapia inmunológica dirigida a estos receptores inhibidores o puntos de control, e incluso poder actuar sobre las vías de señalización.
- Además, la regulación temporal de los “Immune Checkpoints” y la expresión de sus ligandos durante la respuesta inflamatoria serán de gran utilidad para el diseño de terapias combinadas. También cabe mencionar que se están desarrollando anticuerpos monoclonales que actúan como agonistas frente a receptores activadores como el CD137, CD27, ICOS, GITR o el B7-H3 para favorecer la respuesta inmune.
- Conocida la importancia que tienen los “Immune Checkpoints” para evitar la aparición de enfermedades autoinmunes, es necesario manejar correctamente las terapias inmunitarias de tratamiento del cáncer para evitar su aparición diseñando estrategias terapéuticas adecuadas y finalmente, es conveniente decir que aún se necesitan recabar más datos y realizar más estudios clínicos donde deben participar varias especialidades, sobre todo a nivel del sistema inmunitario, para poder desarrollar y diseñar nuevas terapias eficaces frente a distintos tipos de tumores y con la menor toxicidad posible.

7. Bibliografía.

-
- ¹ Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44(5):989–1004.
- ² Tocheva AS, Mor A. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Sep 27;17(10):72. doi: 10.1007/s11882-017-0740-z. Review.
- ³ Fraser JH, Rincon M, McCoy KD, Le Gros G. CTLA4 ligation attenuates AP-1, NFAT and NF-kappaB activity in activated Tcells. *Eur J Immunol*. 1999;29(3):838–44.
- ⁴ Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(2):91–9.
- ⁵ Berraondo P, Labiano S, Minute L, Etxeberria I, Vasquez M, Sanchez-Arreaez A, Teijeira A, Melero I. *Oncoimmunology*. 2017 May 2;6(5):e1306619. doi: 10.1080/2162402X.2017.1306619. eCollection 2017. Review.
- ⁶ Paterson AM, Lovitch SB, Sage PT, Juneja VR, Lee Y, Trombley JD, et al. Deletion of CTLA-4 on regulatory T cells during adulthood leads to resistance to autoimmunity. *J Exp Med*. 2015;212(10):1603–21.
- ⁷ Rodríguez-Fernández, José Luis; Riol-Blanco Lorena; Delgado-Martín, Cristina (marzo de 2010). «What is an immunological synapse?». *Microbes and Infection* 12: 438-445. doi:10.1016/j.micinf.2010.03.003.
- ⁸ Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular, basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011;332(6029):600–3.
- ⁹ Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 2017;168(4):707–23.
- ¹⁰ Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201–17.
- ¹¹ Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med*. 2011;208(3):577–92.
- ¹² Lydia Dyck and Kingston H.G. Mills. Immune Regulation Research Group, School of Biochemistry and Immunology, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, Dublin 2, Ireland. *European Journal of immunology*. 2016.
- ¹³ DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;21:8643–53.
- ¹⁴ Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;7378:480–9.
- ¹⁵ La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10):963-76. doi: 10.1002/phar.1643. Review.
- ¹⁶ Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;6024:1565–70.
- ¹⁷ Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;7203:436–44.

-
- ¹⁸ Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:292–302.
- ¹⁹ Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;4:252–64.
- ²⁰ Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;26:2443–54.
- ²¹ Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;4:1361–75.
- ²² Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974–82.
- ²³ Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;3:257–65.
- ²⁴ Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;2:134–44.
- ²⁵ Gettinger SN, Hellmann MD, Shepherd FA, et al. First-line monotherapy with nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): safety, efficacy and correlation of outcomes with PD-1 ligand (PD-L1) expression [abstract 8025]. *J Clin Oncol* 2015;(-suppl).
- ²⁶ Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;26:2455–65.
- ²⁷ Postow MA et al. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33, 1974-1982.
- ²⁸ Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015. March 25 (Epub ahead of print).
- ²⁹ Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;4:450–61.