



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Regulación de “tumor dormancy” por el sistema  
inmune**

Autor: Ana del Carmen Muguruza Navarro

Fecha: 30 de junio

Tutor: Paloma Bragado Domingo

## Índice

Resumen .....	3
1 Introducción .....	4
1.1 Metástasis .....	4
1.2 Relación entre metástasis y latencia .....	5
1.3 Sistema inmune e inmunoterapia.....	6
2 Objetivos .....	8
3 Material y métodos .....	8
4 Resultados y discusión.....	8
4.1 Mecanismos de latencia celular.....	8
4.2 Mecanismos de latencia angiogénica .....	10
4.3 Mecanismos de latencia inmunomediada .....	10
5 Conclusiones .....	16
6 Bibliografía .....	17

### Siglarío

**INF- $\gamma$** : interferón  $\gamma$

**MMP**: metaloproteínas de matriz  
extracelular

**MAPK**: proteína quinasa activada por  
mitógenos

**TNF**: factor de necrosis tumoral

**IL**: interleucina

**ERK**: quinasa regulada por señales  
extracelulares

**JNK**: quinasa Jun N-terminal

**TGF- $\beta$** : factor de crecimiento  
transformante  $\beta$

## **Resumen**

La metástasis supone un problema a la hora de tratar el cáncer, siendo la responsable de la mayoría de las muertes por este. Para que se lleve a cabo la metástasis, es necesario que haya un proceso de adaptación al nuevo microambiente tumoral en los órganos diana, o también llamados nichos premetastásicos. Gracias a esta, las células tumorales diseminadas (CTDs) pueden sobrevivir y formar nuevos focos tumorales.

En la adaptación de las CTDs, hay un proceso de latencia o “dormancy”, que es como se conoce a la fase de quiescencia que tiene lugar.

Existen dos tipos de latencia, la latencia celular y la latencia de la masa tumoral, la cual se divide en otros dos tipos, la latencia angiogénica y la latencia inmunomediada.

Se ha descrito el papel fundamental que tiene el sistema inmunitario en defender al organismo de las células cancerosas. Se encarga de eliminarlas hasta el punto en el que estas, por haber acumulado las mutaciones suficientes para evadir la respuesta del sistema inmunitario, no pueden ser eliminadas. Es entonces cuando actúa la inmunoterapia, que se utiliza para estimular al sistema inmunitario para que luche contra las células cancerosas.

En la función de protección del organismo intervienen todas las células de este sistema. También se ha estudiado la función de las mismas en la regulación de la latencia celular y tumoral. Estos mecanismos de latencia serán descritos a continuación, de la misma manera que se describirán las posibles estrategias terapéuticas dirigidas a las células que componen el sistema inmunitario para terminar con la latencia celular y tumoral e impedir, de esta manera, el desarrollo de metástasis.

**Palabras clave:** metástasis, latencia tumoral, sistema inmunitario, inmunoterapia.

## **Abstract**

Metastasis is a problem in the treatment of cancer, being responsible of the majority of cancer deaths. It is necessary an adaptation to the new tumoral microenvironment in target organs, that are known as premetastatic niches. This is the reason why disseminated tumor cells (DTCs) can survive and form new tumor spotlights.

In the DTCs adaptation, there is a quiescence phase, also known as dormancy.

There are two dormancy types, cellular dormancy and tumor mass dormancy, which is divided in other two types, angiogenic dormancy and immunomediated dormancy.

The fundamental role of the immune system in defending the body against cancer cells has been described. It is responsible of eliminating cancer cells until they have accumulated enough mutations needed to evade immune system response. Now is when immunotherapy, which is used to stimulate the immune system to fight cancer cells, acts.

All the immune system cells are involved in the organism's protection function. Their role in regulating cellular and tumor dormancy has also been studied. These dormancy mechanisms will be described below, in the same way that the possible therapeutic strategies targeting immune system cells will be described to end cellular and tumor dormancy and, thus, prevent the development of metastasis.

**Key words:** metastasis, tumor dormancy, immune system, immunotherapy.

# 1 Introducción

## 1.1 Metástasis

La metástasis se define como la migración de las células malignas que pertenecen a un tumor primario, a otro órgano y su implantación en el mismo, proliferando para formar nuevos focos tumorales. Tienen la capacidad de infiltrarse y de invadir el tejido normal vecino al tumor, escapando de las señales de control del organismo, con la finalidad de proliferar y de formar nuevos focos secundarios, los cuales pueden ser múltiples. (1)

La metástasis es la responsable de la mayoría de las muertes por cáncer, siendo este la segunda causa de muerte más frecuente del mundo, siguiendo a las enfermedades cardiovasculares.

(1)

En el hombre, los tumores más frecuentes son el de próstata, seguido del colorrectal, vejiga y pulmón.

En la mujer, los tumores más frecuentes son el de mama, seguido del colorrectal, el de útero y el de la glándula tiroides. (2)

A continuación, se adjunta una tabla donde se reflejan los datos de metástasis y supervivencia según el tipo de cáncer entre 2008-2014: (3)

	All stages	Local	Regional	Distant		All stages	Local	Regional	Distant
Breast (female)	90	99	85	27	Oral cavity & pharynx	65	84	65	39
Colon & rectum	65	90	71	14	Ovary	47	92	75	29
Colon	64	90	71	14	Pancreas	9	34	12	3
Rectum	67	89	70	15	Prostate	98	>99	>99	30
Esophagus	19	45	24	5	Stomach	31	68	31	5
Kidney†	75	93	69	12	Testis	95	99	96	74
Larynx	61	78	46	34	Thyroid	98	>99	98	56
Liver‡	18	31	11	2	Urinary bladder§	77	69	35	5
Lung & bronchus	19	56	30	5	Uterine cervix	66	92	56	17
Melanoma of the skin	92	98	64	23	Uterine corpus	81	95	69	16

\*Rates are adjusted for normal life expectancy and are based on cases diagnosed in the SEER 18 areas from 2008-2014, all followed through 2015. †Includes renal pelvis. ‡Includes intrahepatic bile duct. §Rate for in situ cases is 95%.

**Tabla 1: Datos de metástasis y supervivencia según el tipo de cáncer.** Tomada de Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute, Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER website April 2018.

En esta tabla se observan los datos de supervivencia de los diferentes tipos de tumores en tanto por ciento en función del estadio y de su localización.

Inciendo en la columna de tumores diseminados, se ve que la supervivencia es mucho menor en comparación con el resto de columnas, por lo que, a nivel de tratamiento del cáncer, la metástasis supone un gran problema.

En la actualidad, para el tratamiento del cáncer, se continúan usando terapias como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Esta última es capaz de destruir al tumor primario, pero su acción es limitada sobre la metástasis. Por ello se continúa buscando nuevos marcadores de pronóstico y otras dianas terapéuticas que indiquen el desarrollo de metástasis, pues si se detecta pronto, el tratamiento se aplicará exclusivamente en aquellos pacientes con riesgo de desarrollarla. (4)

La metástasis comprende varias etapas:

1. Activación de la transición epitelio/mesénquima: las células cancerosas dejan de estar en contacto entre sí y con el sustrato, por lo que pueden moverse.
2. Invasión local: las células malignas degradan la lámina basal.
3. Intravasación: las células tumorales acceden a la circulación sanguínea.
4. Las células tumorales sobreviven en la circulación.
5. Extravasación: cuando las células tumorales llegan a un órgano en particular, salen de la circulación.
6. Para que se produzca el crecimiento de las células tumorales en el nuevo órgano y se dé la metástasis, es necesario que se forme un nicho premetastásico, es decir, un ambiente favorable para este fin. (5)

Cualquier tumor tiene la capacidad de diseminarse. Según la hipótesis de “la semilla y la tierra” (seed and soil) propuesta por Stephen Paget, se destaca que la metástasis no se debe al azar, sino que las células tumorales (la “semilla”) presentan una afinidad o tropismo y dependencia específica por el ambiente de sus órganos blanco (la “tierra”). (6)

Por tanto, la metástasis se va a dar como consecuencia de las características del tumor primario, de la interacción de las células cancerosas con el nuevo microambiente y de la supervivencia de las mismas en el órgano donde van a continuar proliferando.

Hay una selección en el tumor primario de fenotipos tumorales capaces de metastatizar. Este hecho junto con la capacidad de secreción de factores solubles y vesículas extracelulares permite que se formen nichos premetastásicos. Una vez formados, las células tumorales se establecen en el nuevo órgano y forman la metástasis de manera más efectiva. (2) Esto es posible gracias a que las células tumorales diseminadas (CTDs) modifican el microambiente del nuevo órgano una vez que ya se han establecido en el mismo, gracias a que disponen de una serie de mecanismos. Para lograrlo establecen, junto con las células del estroma, “una red de señalización para promover su crecimiento, satisfacer las necesidades metabólicas para sintetizar proteínas pro-angiogénicas para formar nuevas redes vasculares y facilitar la supervivencia inicial en la nueva localización ectópica”. (7) En la formación del nicho premetastásico se dan una serie de eventos donde destacan:

- Cambio de las propiedades de la matriz extracelular, MEC.
- La reorganización del conjunto de vasos sanguíneos
- La intervención de las células de la médula ósea
- La hipoxia
- La expresión de moléculas de señalización(4)

La adaptación de las CTDs a los órganos metastásicos incluye una fase de quiescencia o latencia, conocida como dormancy que es el objeto de estudio de este trabajo.

## **1.2 Relación entre metástasis y latencia**

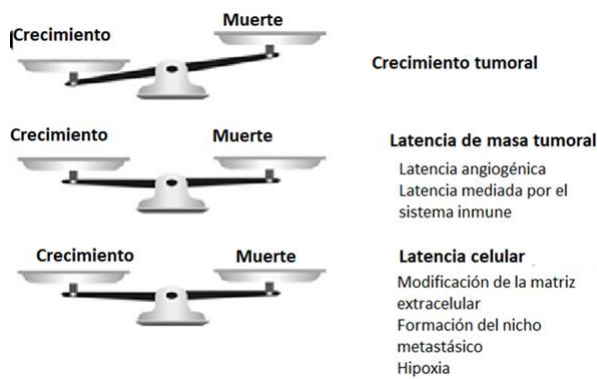
En la mayoría de los casos, las metástasis y los tumores primarios no ocurren a la vez. La mayoría de los pacientes desarrollan metástasis, meses, años o incluso décadas después del tratamiento del tumor primario. Este periodo de tiempo entre ambos acontecimientos se caracteriza por una inactividad clínica, lo que ha llevado a preguntarse sobre la mejor manera de tratar a los pacientes para prevenir las recurrencias tardías.

La idea de latencia o “dormancy” se originó a partir de hallazgos clínicos que demostraban que la recurrencia del cáncer en algunos pacientes ocurre tiempo después del tratamiento del tumor primario. (8)

Se conocen varios tipos de latencia:

1. Latencia celular: Se define con la entrada en quiescencia de células tumorales diseminadas. Estas células activan señales de quiescencia y supervivencia y permanecen en este estado “dormant” (latente/inactivo) hasta que algo las “despierta” y hace que vuelvan a proliferar. La principal diferencia entre esta latencia y la senescencia es que la latencia es reversible. Estas células dormidas mantienen la capacidad de reactivarse.
2. Latencia de la masa tumoral: La latencia de la masa tumoral se propuso como modelo, donde hay un equilibrio entre el aumento del número de células cancerosas por proliferación y la disminución del mismo como resultado de la muerte celular. Se distinguen dos tipos, la latencia angiogénica y la latencia mediada por el sistema inmunitario. (9)

En esta imagen se representa la relevancia clínica y los mecanismos subyacentes a la latencia tumoral:



**Figura 1: Latencia de la masa tumoral y latencia celular.** Se ilustra el balance entre el crecimiento y la muerte de las células tumorales. Adaptada de Hiroko Endo, Masahiro Inoue (9)

Las vías oncogénicas necesarias para que las células cancerosas activas permanezcan vivas y crezcan, se suprimen en estado latente. (10) La latencia o dormancy es un mecanismo de resistencia contra las diferentes terapias contra el cáncer, por lo que el estudio de la misma puede implicar futuras estrategias terapéuticas.

### 1.3 Sistema inmune e inmunoterapia

El sistema inmunitario se encarga de proteger al organismo de las infecciones y de las células tumorales. Para prevenir la formación de tumores, ejerce 3 funciones:

1. Elimina o suprime las infecciones virales producidas por virus capaces de causar tumores.
2. Los patógenos pueden causar inflamación, por lo que el sistema inmune se encarga de eliminarlos para evitar que se forme un entorno favorable para el crecimiento de los tumores.
3. Reconoce a los antígenos expresados en las células tumorales para que estas sean identificadas y eliminadas. (3)

Se ha demostrado que todos aquellos pacientes que tienen en sus tumores células inmunológicas presentan un mejor pronóstico frente a aquellos pacientes que no disponen de las mismas.

La inmunovigilancia es la función que ejercen las células inmunológicas, donde se incluyen las células T, buscando alguna anomalía.

Cuando una célula muta, el sistema inmunitario no la reconoce como propia, por lo que, por una serie de mecanismos, se eliminan y, de esta manera, estamos protegidos frente al cáncer. Hay un reconocimiento de los péptidos antígenos que se expresan en la superficie de las células cancerosas por parte de las células T. Por otro lado, las células Natural Killer (NK) se encargan de destruir a aquellas células que han sido reconocidas como extrañas.

Es posible que, si estas células han acumulado un número suficiente de mutaciones, pueden evadir al sistema inmune gracias a que producen mensajeros químicos que inhiben las funciones de estas células componentes del sistema mencionado, entre otros mecanismos. Es en este momento cuando se da una proliferación descontrolada, la supervivencia y la formación del tumor.

La inmunoterapia estimula al sistema inmune para combatir el cáncer, mediante la utilización de sustancias producidas por el organismo o en los laboratorios. Detiene o retrasa el crecimiento de las células cancerosas, con la finalidad de que el cáncer no se disemine y de mejorar el funcionamiento del sistema inmune. Se pueden usar diferentes tipos de inmunoterapia, como anticuerpos monoclonales, terapias con células T, entre otras. (11)

Todas las células del organismo en su superficie presentan puntos de control inmunitarios. Son una serie de moléculas que se encargan de inhibir la actividad de las células T para evitar ser destruidas.

Las células cancerosas se aprovechan de esta capacidad para evitar ser igualmente destruidas por el sistema inmunitario y así permitir el desarrollo de tumores. Hay dos puntos de control inmunitarios que se encuentran bien descritos y son conocidos como el receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el receptor de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1).

Para favorecer que las células cancerosas sean detectadas y destruidas por el sistema inmunitario, se utilizan los inhibidores de los puntos de control inmunitario, que son antiCTLA-4, como ipilimumab; antiPD-1, como nivolumab; y antiPD-L1 (ligando del receptor de la proteína 1 de muerte celular programada).

La unión de PD-1, que se encuentra en la célula T, a PD-L1, que se encuentra en la célula tumoral, hace que la célula T sea incapaz de destruir a la célula tumoral. La utilización de inhibidores de puntos de control inmunitarios anti PD-1 y anti PD-L1 evita que se produzca la unión anteriormente comentada, lo que hace que la célula T sea capaz de ejercer su función.

Por otro lado, B7-1/B7-2 son proteínas de control inmunitario localizadas en las células presentadoras de antígenos y CTLA-4 en las células T. La unión de estas proteínas impide que las células T se activen. La utilización de inhibidores de CTLA-4 junto con la unión del receptor de las células T (TCR) al antígeno y al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la célula presentadora de antígeno y junto con la unión de CD28 (célula T) a B7-1/B7-2, hacen que la célula T permanezca activa y se destruya a la célula tumoral. (4)

Se sabe, como hemos mencionado anteriormente y como explicaremos más adelante que el sistema inmune juega un papel en la regulación de la latencia celular y tumoral. Sin embargo, a día de hoy aún no se sabe si la inmunoterapia podría ser efectiva en el reconocimiento y destrucción de las CTDs latentes previniendo así el desarrollo de metástasis.

## **2 Objetivos**

El objetivo propuesto en este trabajo es el de realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los mecanismos moleculares que controlan la latencia celular y tumoral prestando especial atención al papel del sistema inmune y al posible uso de la inmunoterapia para tratar el cáncer durante la fase de latencia tumoral para prevenir el desarrollo de metástasis.

## **3 Material y métodos**

Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica entre los meses de febrero a junio de 2020.

Para ello se ha llevado una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de Pub-Med (NCBI) con las siguientes palabras clave “metastasis”, “tumor dormancy”, “immune system”, “immunotherapy”, Organización Mundial de la Salud, cancer.gov, instituto roche, cancerquest.org.

## **4 Resultados y discusión**

Como se definió anteriormente, la latencia tumoral se corresponde con un periodo de tiempo de inactividad clínica en el que los pacientes, tras varios años después del tratamiento aparentemente exitoso del tumor primario, presentan recurrencia del cáncer o metástasis.

Hay varios tipos de latencia: latencia celular y latencia de la masa tumoral. Esta última incluye la latencia angiogénica y la latencia mediada por el sistema inmune.

A continuación, se describirán los mecanismos por los cuales se produce la latencia y su posible terapia.

### **4.1 Mecanismos de latencia celular**

En la latencia celular, las células se encuentran en estado de reposo (fase G0). Esta detención del crecimiento es reversible, y podría darse de nuevo bajo determinadas condiciones como la inducción por factores de crecimiento, citoquinas, nutrientes o agentes químicos. De esta manera, las células entrarían de nuevo en el ciclo celular para proliferar de nuevo. Es posible que el reposo de las células contribuya a que el cáncer sea resistente a los agentes anticancerígenos y a la radioterapia que se dan en adyuvancia, por lo que tendría lugar la recurrencia de la enfermedad.

En pacientes con latencia clínica prolongada, la presencia de células latentes a menudo se identifica por su falta del marcador de proliferación celular Ki-67, así como por la falta de marcadores apoptóticos. (12–14)

Se han descrito una serie de señales mediante las cuales se induce la latencia en las células tumorales.

### **Señales intracelulares**

#### Vías de la proteína quinasa activada por mitógeno o MAPK:

En líneas celulares procedentes de pacientes con cáncer de mama, al igual que en muchos tipos de cáncer, se determinó que los procesos de proliferación y latencia celular estaban regulados por el balance de actividad entre las ERKs y p38 MAPKs. (15)



La familia MAPK (también conocida como vía Ras-Raf-MEK-ERK) es importante a la hora de convertir las señales extracelulares en respuestas celulares, y sus funciones en el desarrollo del cáncer son complejas. La señalización por p38 MAPK participa en el crecimiento de las células cancerosas. p38 $\alpha$  y p38 $\gamma$  regulan negativamente la progresión del ciclo celular, mientras que p38 $\delta$  induce la proliferación celular en el carcinoma de células escamosas. (16)

La subfamilia de MAPKs, ERKs, está implicada en la división y proliferación celular. Sin embargo, cuando p38 MAPKs presenta una actividad mayor que la de ERKs, se induce el estado de latencia en las células tumorales. El receptor del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR) regula la expresión de su ligando, el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). La expresión del ligando regula el balance entre los niveles de ERK/p38. Diferentes estudios han determinado que cuando los niveles de expresión de uPAR disminuyen, disminuye la activación de las ERKs. (17)

Esto se confirma con estudios que afirman que una inhibición genética o farmacológica de p38 MAPKs, in vivo, provoca la interrupción de la latencia, restableciendo el crecimiento del tumor. (18)

La vía Jun N-terminal quinasa (JNK) participa en la proliferación del tumor, pero puede también inducir el estado de latencia, según unos estudios, en el cáncer de mama. La proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MKK4) induce el estado de latencia de manera transitoria. (19–21)

#### Vías de la proteína quinasa inositol trifosfato (PI3K) / proteína quinasa B (AKT):

Una señalización reducida de la vía PI3K-AKT-Mtor se consigue mediante la reducción de la expresión de algunos de sus sustratos, tales como la cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ) y FOXO3 (factor de transcripción), lo que hace que aumente p21 (inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, CDK). De esta manera, se logra que la célula entre en estado de latencia. (22–24)

Otras vías requieren la participación del complejo ubiquitín-ligasa APC/CDH1, que se encarga de realzar la expresión de p21 y p27Kip1 (inhibidores dependientes de ciclina). Esto se consigue mediante el aumento de la degradación de Skp2, que es una subunidad que conforma SCF (inhibidor de p21 y p27). De esta manera, se logra que la célula entre en estado de latencia. (25)

La última vía requiere la participación del complejo DREAM, conformado por una serie de subunidades. DYRK, que es una serina-treonina quinasa, fosforila la subunidad MuvB del complejo, por lo que se logra la activación del mismo. Esto hace que se desencadene el estado de latencia celular. A su vez, DYRK fosforila y estabiliza a p27Kip1, lo que hace que la célula no entre en la fase G1 del ciclo manteniéndose, de esta forma, en estado de latencia. (26)

#### **Señales extracelulares**

La familia de citoquinas TGF- $\beta$  modula una serie de procesos celulares como la proliferación, morfogénesis, producción de ECM y migración. También se ha descrito que se encarga de regular el proceso de EMT, la angiogénesis y la latencia de las células cancerosas.

#### Existen 3 isoformas del TGF- $\beta$ :

TGF- $\beta$ 1 puede suprimir la progresión tumoral en lesiones pre-cancerosas, mientras que, en los estadios más avanzados de la enfermedad, promueve el crecimiento tumoral. (16) Se ha visto que también induce la proliferación de las CTDs, mediante la regulación de la trombospondina y de la angiogénesis, por lo que está implicado en el desarrollo de la metástasis. (27)

Además, en un modelo de cáncer de mama en ratones, se observó que un aumento de los niveles de TGF- $\beta$ 1, supuso un aumento en la señalización de integrina  $\beta$ 1, por lo que se produjo el cambio de estado de latencia a estado proliferativo de las CTDs. (28)

TGF- $\beta$ 3 acelera el crecimiento, migración y la invasión del cáncer de cabeza y cuello (HNC) mediante la inducción de la periostatina, que es una proteína específica de la matriz.

Sin embargo, el TGF- $\beta$ 2 está regulado por el ácido retinoico trans (atRA) en el nicho de la médula ósea e induce un fenotipo latente en las CTDs de cáncer de cabeza y cuello escamoso (HNSCC). Cuando Coco, un antagonista de los ligandos de TGF- $\beta$ , en particular BMP4, se sobreexpresa en el sitio metastásico, las células cancerosas pueden escapar de la latencia. (16)

Recientemente, se ha descubierto que la proteína 2 de unión al TGF- $\beta$  (LTBP-2) puede promover la latencia y restringir la proliferación celular en el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma de células escamosas (ESCC), pero, al mismo tiempo en el melanoma, aumenta la adhesión de las células cancerosas y la migración del mismo, por lo que la función de LTBP-2 está relacionada con el tipo y el entorno tumoral.

La señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP), en concreto, TGF- $\beta$ /BMP media el equilibrio entre la latencia de las células cancerosas y la metástasis. BMP7 interacciona con el receptor BMP2 de las células PC; esta interacción activa a p38, p21 y NDRG1, lo que induce la latencia. (16)

#### **4.2 Mecanismos de latencia angiogénica**

La angiogénesis es un proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. Este acontecimiento es necesario para el crecimiento de la masa tumoral, pues debe estar bien irrigado para adquirir los nutrientes y compuestos necesarios para ello. Hay una serie de factores pro-angiogénicos [factor de crecimiento endotelial (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoetina] que se encargan de estimular este proceso, mientras que los factores anti-angiogénicos [trombospondina (TSP), endostatina, vasculostatina y angiostatina] se encargan de evitar que se produzca. En la latencia angiogénica existe un equilibrio entre ambos tipos de factores, lo que hace que no se produzca el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos necesario para que las células tumorales adquieran los nutrientes requeridos para la progresión del tumor. De esta manera, se consigue que haya un equilibrio entre el crecimiento tumoral y su muerte.

En un estudio reciente que precisó de la utilización de un modelo de xenoinjerto con células de glioblastoma humano en ratones SCID indicó que el equilibrio entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos está asociado con la latencia o agresividad del crecimiento tumoral. Los clones más agresivos formaron masas tumorales más grandes y vascularizadas, mientras que los inactivos presentaron altos niveles de TSP, angiomotina y de receptor del factor de crecimiento epitelial, por lo que permanecen estos últimos en estado de latencia. (26)

#### **4.3 Mecanismos de latencia inmunomediada**

El sistema inmune tiene la capacidad de protegernos frente a la formación de tumores. En la inmunoección, que es donde se describe esta función, hay un mecanismo donde existe un equilibrio entre factores antitumorales y factores promotores de los tumores, por lo que las células tumorales entran en estado de latencia. A partir de entonces, las células tumorales dejan de responder a las señales procedentes del sistema inmunitario, por lo que se crea el microambiente tumoral que suprime la actividad del sistema inmunitario y las enfermedades se vuelven clínicamente aparentes. (29)

El control de los CTDs latentes se puede dar gracias a que participan numerosos componentes del sistema inmune que se describirán a continuación.

### **Mecanismos implicados en la latencia**

#### Células T efectoras:

Las células T efectoras son los linfocitos T CD8+ (LTCD8+) y los linfocitos T CD4+ (LTCD4+). Los LTCD8+ se encargan de reconocer a los antígenos intracelulares que se expresan en las células tumorales y de eliminarlas gracias a su acción citotóxica. Sin embargo, la función de los LTCD4+ es coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8 para combatir el cáncer. Además, los LTCD4+ ayudan a que los LTCD8+ no sean regulados negativamente para así mejorar las respuestas antitumorales por parte de los mismos.

Un estudio que utilizó un modelo de ratón con fibrosarcoma demostró que las células inmunitarias que estaban mayormente implicadas en la latencia inmunomediada son los LTCD8+, por encima de los LTCD4+, pues se observó que en el 100% de los ratones que carecían de las primeras células, desarrollaban metástasis pulmonares espontáneas, mientras que sólo en el 23% de los ratones desprovistos de LTCD4+ desarrollaron esas metástasis espontáneas. (30)

Según un estudio que utilizó un modelo de melanoma de ratón, se observó que la latencia tumoral era mucho menor en el momento en el que había una disminución en el número de LTCD8+, por lo que el tiempo necesario para la recurrencia del cáncer también se acortó. Es por ello, por lo que se concluyó que los LTCD8+ efectivamente participan en el mantenimiento de la latencia tumoral gracias a que producen IFN- $\gamma$ . (31)

Se conoce que a altas concentraciones de IFN- $\gamma$ , p27 inactiva la vía de JAK-STAT, una vía implicada en la inducción de la apoptosis y en la interrupción de la latencia. (32)

En un modelo de ratón de leucemia mieloide aguda se describió que la expresión de PD-L1 y de CD80, también considerado como B7-1, que es un ligando de CTLA4, podría contribuir a que las células tumorales persistan porque inhiben la función de muerte mediada por parte de los LTCD8+. Este es apuntó como otro posible mecanismo en el que las células T CD8+ participan en la latencia del cáncer.(33)

Sin embargo, en otro estudio se observó que los LTCD4+ productores de INF- $\gamma$  y de factor de necrosis tumoral (TNF) dieron lugar a la senescencia al detener el ciclo celular de manera irreversible.

Tal y como se describió en un estudio que utilizó modelos animales de cáncer de páncreas inducido por antígeno T, los LTCD4+, junto con el IFN- $\gamma$  y el receptor del factor de necrosis tumoral p55 (TNFR1), interrumpen el crecimiento tumoral e instauran el estado de latencia. Así mismo se ha observado que la liberación de CXCL9 y CXCL10, que son quimiocinas antiangiogénicas y la expresión anómala de la integrina  $\alpha v \beta 3$  provocada por los LTCD4+, inhibe la formación de vasos sanguíneos, lo que resultó en una latencia tumoral por disminución de la angiogénesis mediada por el sistema inmune. (34)

#### Células Natural-Killer o NK:

Como se comentó anteriormente, las células NK inducen la muerte de las células tumorales por producción de citotoxicidad y de citoquinas. Las células cancerosas competentes en latencia (LCC) permanecen en estado de latencia mediante la evasión de la respuesta innata. (35) Se ha

descrito que estas células inactivas expresan la proteína 1 relacionada con dickkopf (DKK1), un inhibidor de WNT (grupo de vías de transducción de señales formadas por proteínas que transfieren las señales del exterior celular a través de la superficie de la célula hasta su interior). La expresión de DKK1 condujo a que se regulara negativamente a los ligandos que se encargan de la activación de las células NK [proteínas de unión a UL16 (ULBP)] y a que disminuyera la citotoxicidad propia de estas células. De esta forma las CTDs latentes evaden a las células NK. (36)

Brodbeck y col., mediante la utilización de un modelo de ratón de cáncer de colon, sugiere que los CTDs podrían permanecer en estado de latencia durante 30 días, por lo menos, debido a la restricción de su proliferación por la citotoxicidad mediada por la perforina secretada por las células NK. (37)

Si bien las CTDs tienen la capacidad de evadir a las células NK, estas activan al mismo tiempo a los LTCD4+ y a los LTCD8+ para que produzcan IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  que mantienen a las CTDs latentes. (38)

#### Células T reguladoras (Tregs):

Las Tregs se han visto implicadas en la supresión del sistema inmune y en la progresión del tumor en diferentes tipos de cáncer. Inhiben la proliferación de células T efectoras (LTCD8+ y LTCD4+). A su vez, hacen que estas no secreten IFN- $\gamma$  e IL-2 por la expresión de CTLA-4, entre otros factores. Por otro lado, producen citoquinas inmunosupresoras como TGF- $\beta$  o IL-10 y la interacción directa entre Tregs y células T efectoras hace que se vea dañada la función de estas últimas.

En un estudio que precisó de sarcomas latentes y de sarcomas progresivos, se observó que el número de Tregs en los sarcomas latentes era significativamente menor que en el caso de los sarcomas progresivos. Sin embargo, en un estudio que utilizó un modelo de linfoma de células B de ratón (BCL1), se observó que en los órganos que contenían células tumorales en estado de latencia, el número de Tregs era mayor que en los órganos donde se albergaban células tumorales que estaban en crecimiento activo. La actividad de inhibición de la proliferación de LTCD8+ y LTCD4+ por parte de los Tregs, no se vio afectada por la inducción de la latencia. Gracias a esta actividad, se observó que el mantenimiento de la latencia estuvo influenciado por una mayor proporción de células TCD8+/Treg. (35)

#### Células supresoras mieloide derivadas (MDSC):

MDSC hace referencia a un grupo de células inmaduras del sistema inmune, como macrófagos, granulocitos y células dendríticas. Estas células están implicadas en la latencia tumoral, pues participan en la instauración de los nichos premetastásicos contribuyendo a la activación de los CTDs latentes y a que se dé posteriormente el crecimiento metastásico.

Se han establecido una serie de evidencias que muestran la asociación de estas células especiales con la latencia del cáncer. Se dividen en dos tipos:

##### 1. Evidencias indirectas

- Las MDSC son supresores potentes de las respuestas de las células T: esto se logra por contacto directo con las mismas o debido a la producción de arginasa, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxinitrito.
- Las MDSC son capaces de fomentar la expansión de Tregs: debido a la producción de citoquinas como IL-10 e IFN- $\gamma$ . (39)

- Las MDSC disminuir la citotoxicidad mediada por IL-2 de las células NK: se consigue mediante el contacto directo con las mismas. (40)

## 2. Evidencias directas:

- Las MDSC se oponen al gen supresor de tumores (Pten): se logra gracias a la liberación del antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1RA), que tiene la capacidad de interferir con la señalización de IL-1 $\alpha$ , lo que hace que se altere la senescencia inducida por el oncogén, se evade la senescencia y se facilita el desarrollo del tumor.
- Las MDSC, por la secreción de MMP9, pueden contribuir a la angiogénesis: gracias a que MMP9 desencadena un aumento de la biodisponibilidad de VEGF, se consigue que la latencia angiogénica se interrumpa y se produzca el desarrollo de la metástasis tumoral. (35)

### Expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I):

El MHC-I se encarga de presentar péptidos antigénicos intracelulares a los LTCD8+ y de regular la función de las células NK. En algunos estudios se ha demostrado que la expresión de este complejo está implicada en el proceso de evasión de la respuesta inmunitaria por parte de las células cancerosas (35) y en actuar como supresores de tumores (41). En un estudio que utilizó un modelo de fibrosarcoma de ratón, se observó que se inducía el estado de latencia en el momento en que las moléculas del MHC-I interactuaban con las células T CD8+, gracias a la inmunorregulación y a la supresión tumoral por parte del complejo. (30)

Sin embargo, en otro estudio donde Pantel y sus compañeros utilizaron CTDs procedentes de aspirados de médula ósea de pacientes con diferentes adenocarcinomas (donde se incluyen mama, estómago y colon), vieron que las células micrometastásicas en estado de latencia presentaban bajos niveles de expresión del MHC-I, lo que puede favorecer la supervivencia y el crecimiento posterior. (42)

Teniendo en cuenta ambas teorías, se ha propuesto una justificación en la cual se expone que puede haber un equilibrio dinámico e intercambiable entre aquellas células que expresan el MHC-I y aquellas que no lo hacen, con el fin de acomodar los cambios de señales complejas en el microambiente tumoral. (30)

### Citoquinas:

Las citoquinas son moléculas que participan en la comunicación intercelular en las respuestas mediadas por el sistema inmunitario. Posteriormente, tras esta afirmación, se demostró que estas proteínas, péptidos o glicoproteínas pueden estar involucradas en la latencia inmunomediada. (35)

#### *IFN- $\gamma$*

Como se comentó anteriormente, el IFN- $\gamma$  es producido fundamentalmente por los linfocitos T CD8+ y las células NK. A través de la señalización de STAT1, esta citoquina está implicada en la latencia del cáncer (43). Cuando el IFN- $\gamma$  induce el estado de latencia en las células cancerosas, se produce una disminución de las ciclinas A y E y, además, una disminución de las quinasas dependientes de ciclina, CDK2 y CDK4. Se ha observado que STAT1 juega un papel importante en esta vía porque tiene la capacidad de interactuar de manera directa con el complejo ciclina D1/CDK4. (44)

En otros estudios, se ha observado que hay otro mecanismo de IFN- $\gamma$  que explica su papel en la latencia. Este implica que, junto con la participación necesaria de STAT1, el IFN- $\gamma$  es capaz de aumentar la expresión del MHC-I en las células tumorales.(35)

### *IFN- $\beta$*

Según los resultados de los estudios realizados con un modelo de ratón con melanoma, el IFN- $\beta$ , a través de la vía dependiente de IDO1/Kyn/Ahr/p27, induce la latencia en un 72,4% de las células tumorales frente a un 20,5% de las células, que entraron en estado de latencia, en el grupo control. (45)

### *IL-23 e IL-12*

En un modelo específico de sarcoma de ratón, se observó que estas dos citoquinas tienen papeles contradictorios en el mantenimiento de la latencia del cáncer. Por un lado, la IL-23 se opone a los efectos de IL-12, por lo que la primera es capaz de hacer que persista más el cáncer. Por otro lado, se ha visto que IL-12 previene la proliferación del cáncer. (46)

### **Inmunoterapias**

A continuación, se van a explicar una serie de terapias para todos los mecanismos implicados en la latencia relacionados con el sistema inmunitario descritos anteriormente:

Una inmunoterapia dirigida tanto a los linfocitos T como a las células T reguladoras se basa en la administración de inhibidores de puntos de control inmunitarios. Esta terapia tiene como finalidad la activación de las células del sistema inmune para que ejerzan su función antitumoral. En el caso de los linfocitos T, se emplean fármacos anti-CTLA-4, como el ipilimumab; anti PD-1, como el nivolumab y el pembrolizumab (35). Los inhibidores de PD-1 han sido autorizados para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) recurrente y/o metastásico. Se comprobó en un estudio aleatorizado en el que se dividió a los pacientes de este cáncer que, aquellos pacientes que recibieron nivolumab presentaban una mediana de supervivencia global superior al otro grupo, que recibió la terapia estándar a base de metotrexato, docetaxel o cetuximab. El primer grupo presentó una mediana de supervivencia global de 7,5 meses, mientras que el segundo grupo presentó una mediana de supervivencia global de 5,1 meses. (36)

Posteriormente, se aprobó la utilización de nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irrecesable o metastásico de tipo salvaje BRAF. En un estudio, un grupo de pacientes recibieron la terapia combinada, mientras que el otro grupo recibieron ipilimumab en monoterapia. La tasa de respuesta completa fue del 22,2% en el primer caso, mientras que en el segundo no hubo respuestas completas. (47)

Se conoce que una inmunoterapia dirigida a las células T reguladoras precisa de fármacos anti-CTLA-4, como el ipilimumab. En un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase 3, que precisó de 273 pacientes con melanoma metastásico irrecesable, los pacientes que recibieron ipilimumab presentaron una mediana de supervivencia global y una tasa de supervivencia global superiores a aquellos que se trataron con otro tipo de terapias. Por tanto, esta terapia se ha mostrado eficaz y efectiva para disminuir la población y la actividad de las células T reguladoras, lo que contribuye a la actividad antitumoral.(48)

Hay otras dos inmunoterapias que actúan a nivel de los linfocitos T. La primera de ellas consiste en la transferencia celular adoptiva (TCA) utilizando linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL), que es una terapia basada en el tratamiento de los tumores con los propios linfocitos del paciente (49). Es el tratamiento más efectivo para el tratamiento del melanoma metastásico. Esto se comprobó en un estudio de fase 2, donde 20 de 21 pacientes recibieron terapia con TIL. En siete de los mismos se produjo una regresión objetiva del tamaño del tumor. De esos 7, seis pacientes respondieron parcialmente a la terapia y el paciente restante presentó una respuesta completa tras 21 meses del tratamiento. (50)

La segunda terapia se fundamenta en la utilización de linfocitos T CAR. Los linfocitos T CAR (LTCAR) son linfocitos propios del paciente a los que se les ha modificado genéticamente para que expresen una proteína en su superficie, conocida como receptor de antígeno quimérico o CAR, permitiendo, de esta manera, que se adhieran a proteínas específicas superficiales de las células cancerosas. Posteriormente, se cultivan y se transfieren al paciente, por lo que se consigue una mejora de la capacidad de los linfocitos T para atacar a las células cancerosas. Se probó en un ensayo de fase 1 donde participaron 53 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B recidivantes. 44 de los pacientes tuvieron una remisión completa del tumor, por lo que se aprobó esta terapia para este tumor. (51)

No obstante, una inmunoterapia que precisa del empleo de CAR va dirigida a las células NK. Se conocen como CAR-NK. Se trata de una terapia muy potente que presenta menos efectos adversos en comparación con otras terapias que serán descritas a continuación. Mediante un estudio que precisó de tres pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se observó que dos de los pacientes tuvieron menor riesgo de desarrollar ascitis (acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal) y una reducción del número de células tumorales en estas muestras. El tercer paciente que tenía metástasis en el hígado, sufrió una regresión tumoral rápida en el hígado. (35)

Hay otras dos inmunoterapias dirigidas a las células NK que son activadoras de las mismas. La primera de ellas se basa en la utilización del polisacárido K unido a proteínas (PSK) que se vio que podría aumentar la infiltración de las células NK, lo que hace que sea posible la desaparición de las metástasis (35). La segunda se fundamenta en la activación de NKG2D que es un receptor activador de las células NK, mediante la cual se consigue que se reduzca el crecimiento tumoral y que disminuya la formación de metástasis en algunos tipos de tumores como melanoma, osteosarcoma y carcinoma hepatocelular.(52)

Por otro lado, se han descrito 3 estrategias terapéuticas dirigidas a las células supresoras mieloides-derivadas:

- Eliminación e inactivación de las MDSC: se utilizan inhibidores de ROS, que como se ha comentado anteriormente, son producidas por MDSC y la gemcitabina (medicamento citotóxico que destruye las células en división). (39)
- Agotamiento de las MDSC
- Conversión de las MDSC en células mieloides maduras y células presentadoras de antígeno (APC) sin capacidad inmunosupresora: se logra gracias a la acción del ácido trans-retinoico (ATRA), que convierte a las MDSC en células mieloides maduras. (35) La secreción de IFN- $\gamma$  por parte de las células T Natural Killer (NKT) combinada con la regulación positiva de la glutatión sintasa mediada por ATRA (GSS), hace que las MDSC inmunosupresoras se conviertan en APC inmunogénicas. (53)

Hay otro tipo de inmunoterapias que actúan a nivel de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I). Se consideró que la regulación positiva de la expresión de este complejo, o la recuperación de la misma, puede ser un tratamiento antitumoral eficaz, a pesar de las controversias anteriormente descritas.

Las células cancerosas presentan el MHC-I de manera alterada. Se conocen, entonces, dos tipos de defectos:

- Defectos reversibles, reguladores o “blandos”: son aquellos que se pueden remediar tras recibir un tratamiento con citoquinas como IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  o tras recibir diferentes tipos de inmunoterapias que aumenten la producción de estas moléculas.

- Defectos irreversibles, estructurales o “duros”: por la pérdida de heterocigosidad (fenómeno por el cual un locus pierde una de las copias de un gen) (LOH), se originan este tipo de defectos estructurales irreversibles. Mediante la transferencia de una cadena pesada de tipo salvaje de MHC-I o de genes de  $\beta 2$ -microglobulina, se consigue la corrección de este tipo de defectos. (54)

Hasta el momento, no se conocen informes clínicos sobre el objetivo de MHC-I en la latencia inmunomediada. (35)

Por último, se describirán las inmunoterapias dirigidas a las citoquinas que han sido descritas anteriormente.

- Inmunoterapia dirigida a IFN- $\beta$ : con el uso de inhibidores de IDO1 o AhR se consiguió disminuir el número de células tumorales, pues las que estaban en estado de latencia fueron eliminadas. (45)
- Inmunoterapia dirigida a IL-23 e IL-12: el uso de un tratamiento combinado de anti-IL23p19 y anti-CD40, hace que las APC produzcan IL-12p70, lo que hizo que se eliminaran células cancerosas en estado de latencia persistentes. (46)

## 5 Conclusiones

-Los LT CD8+ participan en la latencia mediante la producción de IFN- $\gamma$ . Los LT CD4+ lo hacen mediante la liberación de IFN- $\gamma$  y TNF, además de otras citoquinas como CXCL9 y CXCL10 que producen la disminución de la angiogénesis, por lo que promueven la latencia tumoral mediada por el sistema inmune.

Se han desarrollado una serie de terapias, como el bloqueo de los puntos de control inmunitarios, la transferencia celular adoptiva que precisa del empleo de TIL y la terapia basada en los LT CAR para activar y aumentar la capacidad de los LT de luchar contra el cáncer.

-Las LCC están implicadas en la disminución de los ligandos activadores y de la citotoxicidad de las células NK, logrando que las CTDs latentes evadan la acción de las células NK. Al mismo tiempo, las células NK estimulan la producción de IFN- $\gamma$  y de TNF- $\alpha$  por parte de los LTCD8+ y LTCD4+, lo que mantiene la latencia de las CTDs. Es por ello por lo que la inmunoterapia dirigida a las mismas se basa en la activación de las células NK y en mejorar su ataque a las células tumorales, ejerciendo de esta manera su función antitumoral.

-Las células T reguladoras participan en la supresión del sistema inmune y en la progresión tumoral, mediante la disminución de la proliferación de los LTCD8+ y LTCD4+ y su secreción de IL-2 e IFN- $\gamma$  por la expresión de CTLA4, la secreción de citoquinas inmunosupresoras y por la interacción directa entre Tregs y células T efectoras. Para evitar esto, la terapia se centra en la administración de anti-CTLA4 para disminuir la población y la actividad de los Tregs.

-Las MDSC participan en la instauración de los nichos premetastásicos, en activar a las CTDs latentes y en favorecer el desarrollo metastásico, por lo que la terapia dirigida a estas células se basa en la eliminación, agotamiento y conversión de las MDSC en células mieloides maduras y en APC sin capacidad inmunosupresora.

-Resultados antagónicos de dos estudios demostraron que la expresión del MHC-I está implicada en la latencia. Por ello, se puede usar IFN- $\gamma$  para regular o recuperar la expresión de MHC-I en la superficie celular.



-Las citoquinas implicadas en la latencia son IFN- $\gamma$ , IFN- $\beta$ , IL-23 e IL-12. La terapia dirigida a IFN- $\beta$ , IL-23 e IL-12 está basada en la eliminación de las células tumorales en estado de latencia persistentes.

## **6 Bibliografía**

1. Arvelo F, Poupon M-F. Aspectos Moleculares Y Celulares De La Metastasis Cancerosa Molecular and Celular Aspects of the Cancer Metastasis. Revis (Biología Celular) Acta Científica Venez [Internet]. 2001;52:304–12. Available from: <http://ceupromed.ucol.mx/morfo/articulos/articulos/200135am1.pdf>
2. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la Incidencia del Cáncer en España, 2019. Red Española Regist Cáncer. 2019;1–20.
3. Houts PS, Lenhard RE, Varricchio C. ACS cancer facts and figures. Cancer Pract. 2000;8(3):105–8.
4. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Progresión tumoral y metastasis. eCancer. 2015;1–44.
5. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. Cell. 2011;147(2):275–92.
6. Vivas HR. Mensaje bioquímico. 2007;XXXI.
7. Ney PG, Mulvihill D, Hanna R. The effectiveness of child psychiatric inpatient care. Can J Psychiatry. 1984;29(1):26–30.
8. Hedley BD, Chambers AF. Chapter 3 Tumor Dormancy and Metastasis. Adv Cancer Res. 2009;102(09):67–101.
9. Endo H, Inoue M. Dormancy in cancer. Cancer Sci. 2019;110(2):474–80.
10. Biology C. Cómo se Propaga el Cáncer (Metástasis) Generalidades de la metástasis. 2017; Available from: <https://bit.ly/2uP4ajM>
11. Biology C, Inmunol ES, La I, Inmunol R, Inmunol S, Inmunol S, et al. El Sistema Inmunológico El Sistema Inmunológico Innato La Respuesta Inmunológica Adquirida. 2020;
12. Rameshwar P. Breast cancer cell dormancy in bone marrow: Potential therapeutic targets within the marrow microenvironment. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10(2):129–32.
13. Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. Nat Rev Cancer. 2008;8(5):329–40.
14. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol.

- 2012;30(5):525–32.
15. Igea A, Nebreda AR. The stress kinase p38 $\alpha$  as a target for cancer therapy. *Cancer Res.* 2015;75(19):3997–4002.
  16. Gao XL, Zhang M, Tang YL, Liang XH. Cancer cell dormancy: Mechanisms and implications of cancer recurrence and metastasis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:5219–28.
  17. Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, Ossowski L. ERKMAPK activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38SAPK. *Cancer Res.* 2003;63(7):1684–95.
  18. Dien et al. 2013. 基因的改变NIH Public Access. *Bone.* 2008;23(1):1–7.
  19. Li T, Otto K, Yamada SD, Macleod K, Rinker- CW. regulation. 2012;68(7):2166–75.
  20. Knopeke MT, Ritschdorff ET, Clark R, Vander Griend DJ, Khan S, Thobe M, et al. Building on the foundation of daring hypotheses: Using the MKK4 metastasis suppressor to develop models of dormancy and metastatic colonization. *FEBS Lett [Internet].* 2011;585(20):3159–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2011.09.007>
  21. Chatterjee M, Van Golen KL. Farnesyl transferase inhibitor treatment of breast cancer cells leads to altered RhoA and RhoC GTPase activity and induces a dormant phenotype. *Int J Cancer.* 2011;129(1):61–9.
  22. Touil Y, Segard P, Ostyn P, Begard S, Asporid C, El Machhour R, et al. Melanoma dormancy in a mouse model is linked to GILZ/FOXO3A-dependent quiescence of disseminated stem-like cells. *Sci Rep [Internet].* 2016;6(July):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep30405>
  23. Schewe DM, Aguirre-Ghiso JA. ATF6 $\alpha$ -Rheb-mTOR signaling promotes survival of dormant tumor cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(30):10519–24.
  24. Jo H, Jia Y, Subramanian KK, Hattori H, Luo HR. Cancer Cell-Derived Clusterin Modulates the Phosphatidylinositol 3'-Kinase-Akt Pathway through Attenuation of Insulin-Like Growth Factor 1 during Serum Deprivation. *Mol Cell Biol.* 2008;28(13):4285–99.
  25. Zou P, Yoshihara H, Hosokawa K, Tai I, Shinmyozu K, Tsukahara F, et al. P57 Kip2 and p27 Kip1 cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. *Cell Stem Cell [Internet].* 2011;9(3):247–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2011.07.003>
  26. Wang S, Lin S-Y. Tumor dormancy: potential therapeutic target in tumor recurrence and metastasis prevention. *Exp Hematol Oncol.* 2013;2(1):1.

27. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013;15(7):807–17.
28. Kevin Range and DMYAM. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone.* 2012;23(1):1–7.
29. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology.* 2014 Apr 1;27:16–25. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;27:16–25. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388310](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388310)
30. Romero I, Garrido C, Algarra I, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora AM. T lymphocytes restrain spontaneous metastases in permanent dormancy. *Cancer Res.* 2014;74(7):1958–68.
31. Eyles J, Puaux AL, Wang X, Toh B, Prakash C, Hong M, et al. Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma. *J Clin Invest.* 2010;120(6):2030–9.
32. Liu Y, Liang X, Yin X, Lv J, Tang K, Ma J, et al. Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- $\gamma$ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(May):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15207>
33. Wang H, Kaur G, Sankin AI, Chen F, Guan F, Zang X. Immune checkpoint blockade and CAR-T cell therapy in hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):1–20.
34. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, et al. TNFR1 Signaling and IFN- $\gamma$  Signaling Determine whether T Cells Induce Tumor Dormancy or Promote Multistage Carcinogenesis. *Cancer Cell.* 2008;13(6):507–18.
35. Wang H, Wang S, Huang M, Liang X, Tang Y-J, Tang Y. Targeting Immune-Mediated Dormancy: A Promising Treatment of Cancer. *Front Oncol.* 2019;9(June).
36. Nicholas Dias, Yung Peng RK. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
37. Brodbeck T, Nehmann N, Bethge A, Wedemann G, Schumacher U. Perforin-dependent direct cytotoxicity in natural killer cells induces considerable knockdown of spontaneous lung metastases and computer modelling-proven tumor cell dormancy in a HT29 human colon cancer xenograft mouse model. *Mol Cancer.* 2014;13(1):1–11.

38. Saudemont A, Jouy N, Hetuin D, Quesnel B. NK cells that are activated by CXCL10 can kill dormant tumor cells that resist CTL-mediated lysis and can express B7-H1 that stimulates T cells. *Blood*. 2005;105(6):2428–35.
39. Manuscript A. MDSC as a regulator of immune system. *Sci York*. 2010;9(3):162–74.
40. Chandra D, Gravekamp C. Myeloid-derived suppressor cells: Cellular missiles to target tumors. *Oncoimmunology*. 2013;2(11):1–3.
41. Garrido C, Paco L, Romero I, Berruguilla E, Stefansky J, Collado A, et al. MHC class I molecules act as tumor suppressor genes regulating the cell cycle gene expression, invasion and intrinsic tumorigenicity of melanoma cells. *Carcinogenesis*. 2012;33(3):687–93.
42. Pantel K, Schaller G, Kutter D, Genz T, Riethmüller G. Frequent Down-Regulation of Major Histocompatibility Class I Antigen Expression on Individual Micrometastatic Carcinoma Cells. *Cancer Res*. 1991;51(17):4712–5.
43. Aqbi HF, Wallace M, Sappal S, Payne KK, Program TI. Escape and Progression. 2019;(804).
44. Burova EB, Smirnova IS, Gonchar I V., Shatrova AN, Nikolsky NN. Inhibition of the EGF receptor and ERK1/2 signaling pathways rescues the human epidermoid carcinoma A431 cells from IFN $\gamma$ -induced apoptosis. *Cell Cycle*. 2011;10(13):2197–205.
45. Liu Y, Lv J, Liu J, Liang X, Jin X, Xie J, et al. STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- $\beta$ -induced dormancy in tumor-repopulating cells. *J Clin Invest*. 2018;128(3):1057–73.
46. MA Gillentine, LN Berry, RP Goin-Kochel, MA Ali, J Ge, D Guffey, JA Rosenfeld, V Hannig, P Bader, M Proud, M Shinawi, BH Graham1, A Lin, SR Lalani, J Reynolds, M Chen, T Grebe, CG Minard, P Stankiewicz, AL Beaudet and C, Schaaf. 氢气和蛛网膜下腔出血HHS Public Access. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(3):549–62.
47. Clarke C, Cormack G, Kisman D, Lynam T. Question Answering by Passage Selection (MultiText Experiments for TREC-9). *Trec* [Internet]. 2000;372(21):3252–8. Available from: <http://trec.nist.gov/pubs/trec9/papers/mt9.pdf>
48. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.
49. Humphries C. Honing that killer instinct. *Nature*. 2013;s13–5.

50. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Goff SL, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):792–802.
51. MA Gillentine, LN Berry, RP Goin-Kochel, MA Ali, J Ge, D Guffey, JA Rosenfeld, V Hannig, P Bader, M Proud, M Shinawi, BH Graham<sup>1</sup>, A Lin, SR Lalani, J Reynolds, M Chen, T Grebe, CG Minard, P Stankiewicz, AL Beaudet and C, Schaaf. 氢气和蛛网膜下腔出血HHS Public Access. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(3):549–62.
52. Frazao A, Rethacker L, Messaoudene M, Avril MF, Toubert A, Dulphy N, et al. NKG2D/NKG2-Ligand pathway offers new opportunities in cancer treatment. *Front Immunol.* 2019;10(March):1–9.
53. Lee JM, Seo JH, Kim YJ, Kim YS, Ko HJ, Kang CY. The restoration of myeloid-derived suppressor cells as functional antigen-presenting cells by NKT cell help and all-trans-retinoic acid treatment. *Int J Cancer.* 2012;131(3):741–51.
54. Garrido F, Cabrera T, Aptsiauri N. “Hard” and “soft” lesions underlying the HLA class I alterations in cancer cells: Implications for immunotherapy. *Int J Cancer.* 2010;127(2):249–56.

### **Bibliografía de páginas web**

1. **salud, Organización Mundial de la.** Organización Mundial de la Salud. *Organización Mundial de la Salud* . [En línea] 12 de septiembre de 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. **Roche, Instituto.** Instituto Roche. [En línea] 11 de julio de 2016. [https://www.instituto-roche.es/biotecnologia/106/microambiente\\_y\\_exosomas\\_tumorales\\_alia\\_dos\\_en\\_los\\_procesos\\_de\\_metastasis](https://www.instituto-roche.es/biotecnologia/106/microambiente_y_exosomas_tumorales_alia_dos_en_los_procesos_de_metastasis).
3. **pacientes, Roche.** Roche pacientes. *Roche pacientes*. [En línea] <https://rochepacientes.es/como-actua-el-sistema-inmune-frente-al-cancer/>.
4. **Cáncer, Instituto Nacional del.** Instituto Nacional del Cáncer. [En línea] <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>.