

# Inmunoterapia. “Immune Checkpoints”

## Introducción

Mohamed Reda, AMIAR

Los “Immune Checkpoints” (IC) son receptores inhibidores presentes en varias células inmunitarias que ayudan a evitar una excesiva respuesta por parte del sistema inmunitario, lo que es importante para prevenir enfermedades autoinmunes; pero en el cáncer se encuentran sobre expresados.

Estos receptores se pueden bloquear con el uso de anticuerpos monoclonales llamados “Immune Checkpoint Inhibitors” (ICIs) lo que permite tratar algunos tipos de tumores.

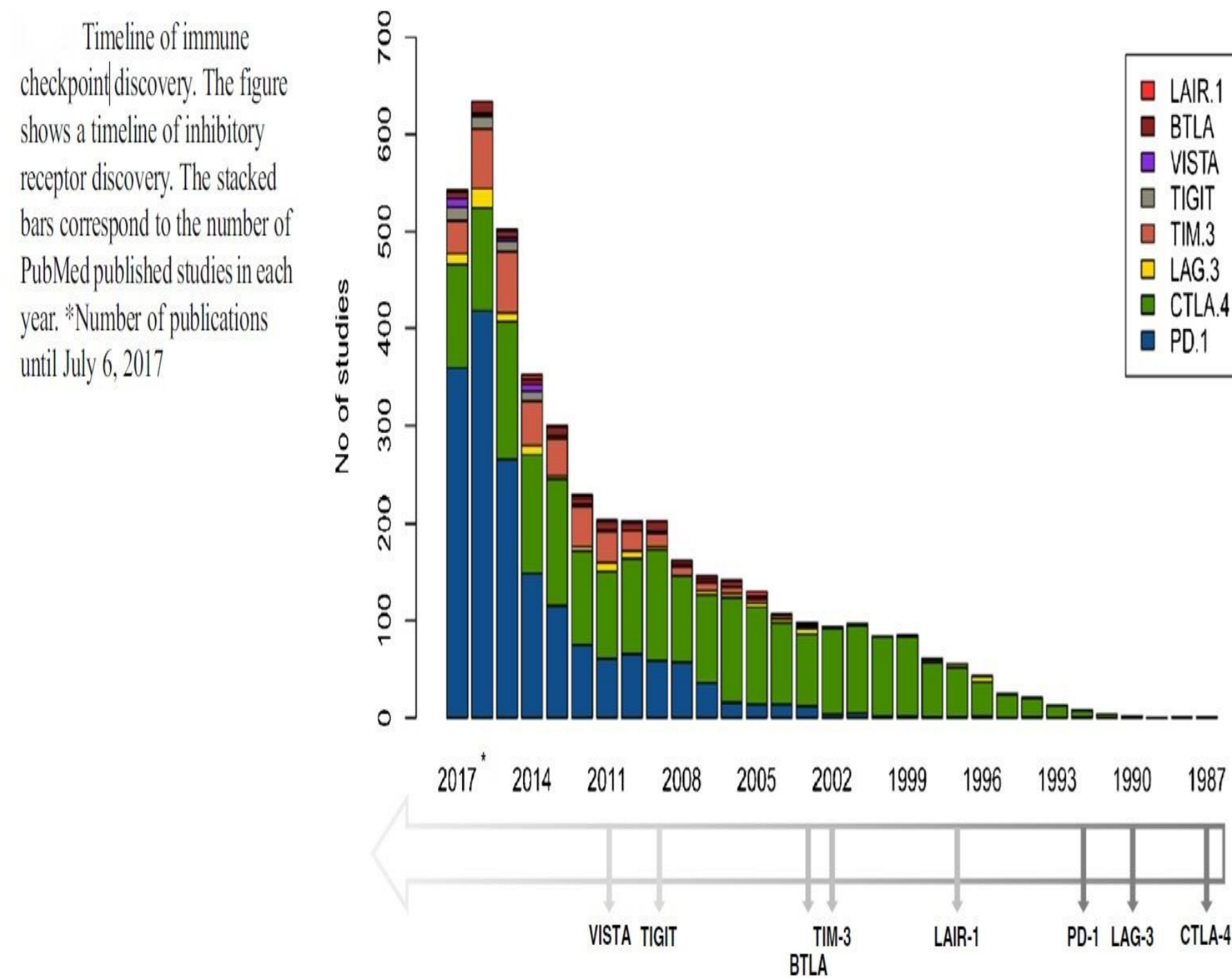


Figura 2. Evolución del descubrimiento de los diferentes IC. Tocheva et al. Curr Allergy Asthma Rep (2017) 17:72.

## Resultados y discusiones

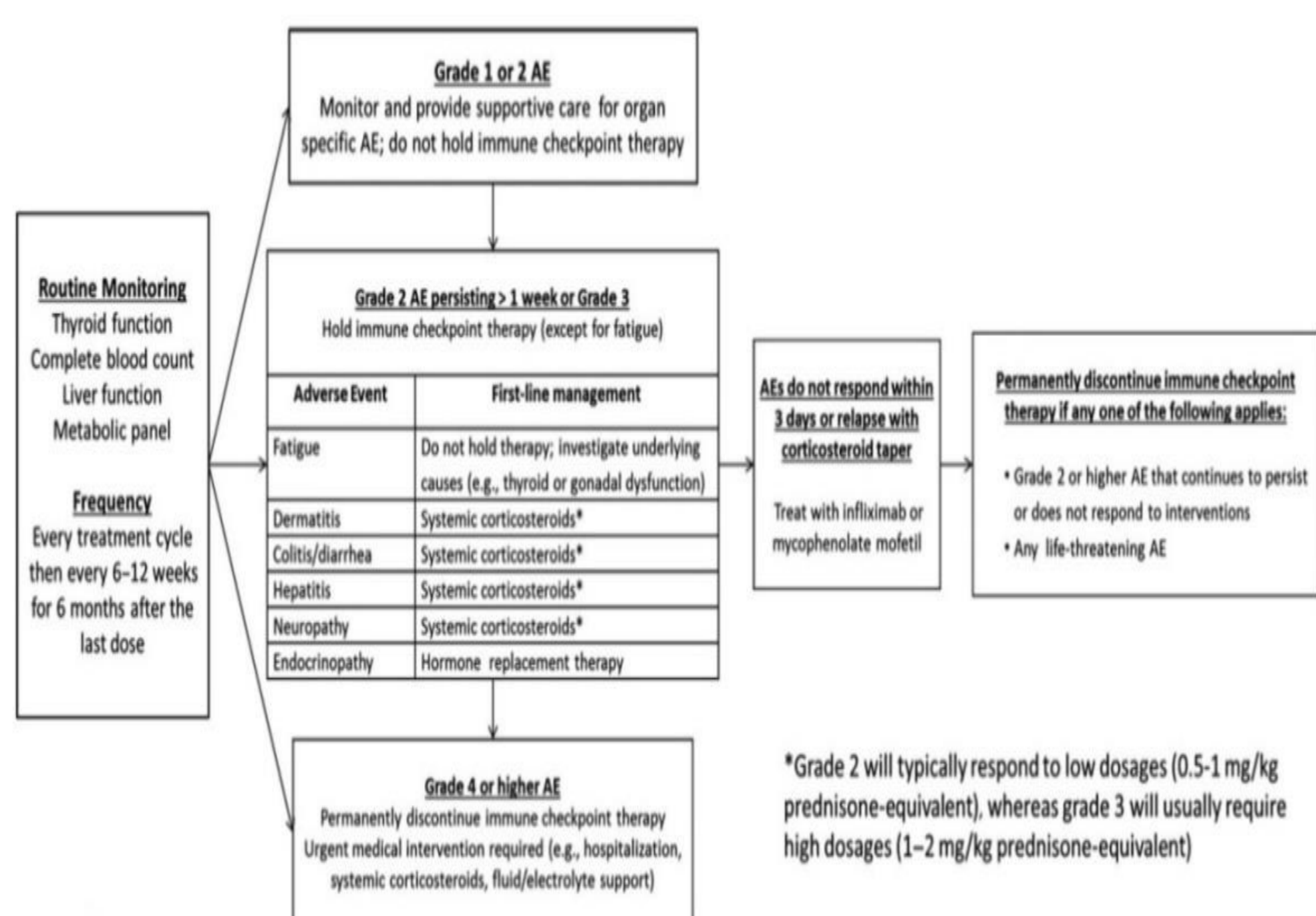
Los principales IC estudiados son CTLA-4 y PD-1; y son frente a los que se han autorizados el uso de anticuerpos monoclonales que son el ipilimumab (inhibidor de CTLA-4), el nivolumab y el pembrolizumab (inhibidores de PD-1).

Estos fármacos se pueden usar frente a algunos tipos de tumores como el melanoma metastásico o el cáncer de pulmón de células no microcíticas.

El uso de uno o varios de estos fármacos al mismo tiempo puede tener efectos adversos que pueden llegar a ser muy graves.

Actualmente, se están estudiando nuevos IC y fármacos que los bloquean (ICIs) para tratar varios tipos de tumores.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS La-Beck et al



Recomendaciones para el manejo de las posibles reacciones adversas. La-Beck et al. Immune Checkpoint Inhibitors. 2015.

Figura 4. Recomendaciones para el manejo de las posibles reacciones adversas. La-Beck et al. Immune Checkpoint Inhibitors. 2015.

## Objetivos

- Establecer los diferentes IC.
- Farmacología de algunos ICIs.
- Inmunoterapia en algunos tipos de cáncer. Terapia simple y combinada.
- Reacciones adversas del tratamiento.
- Futuro de la inmunoterapia.

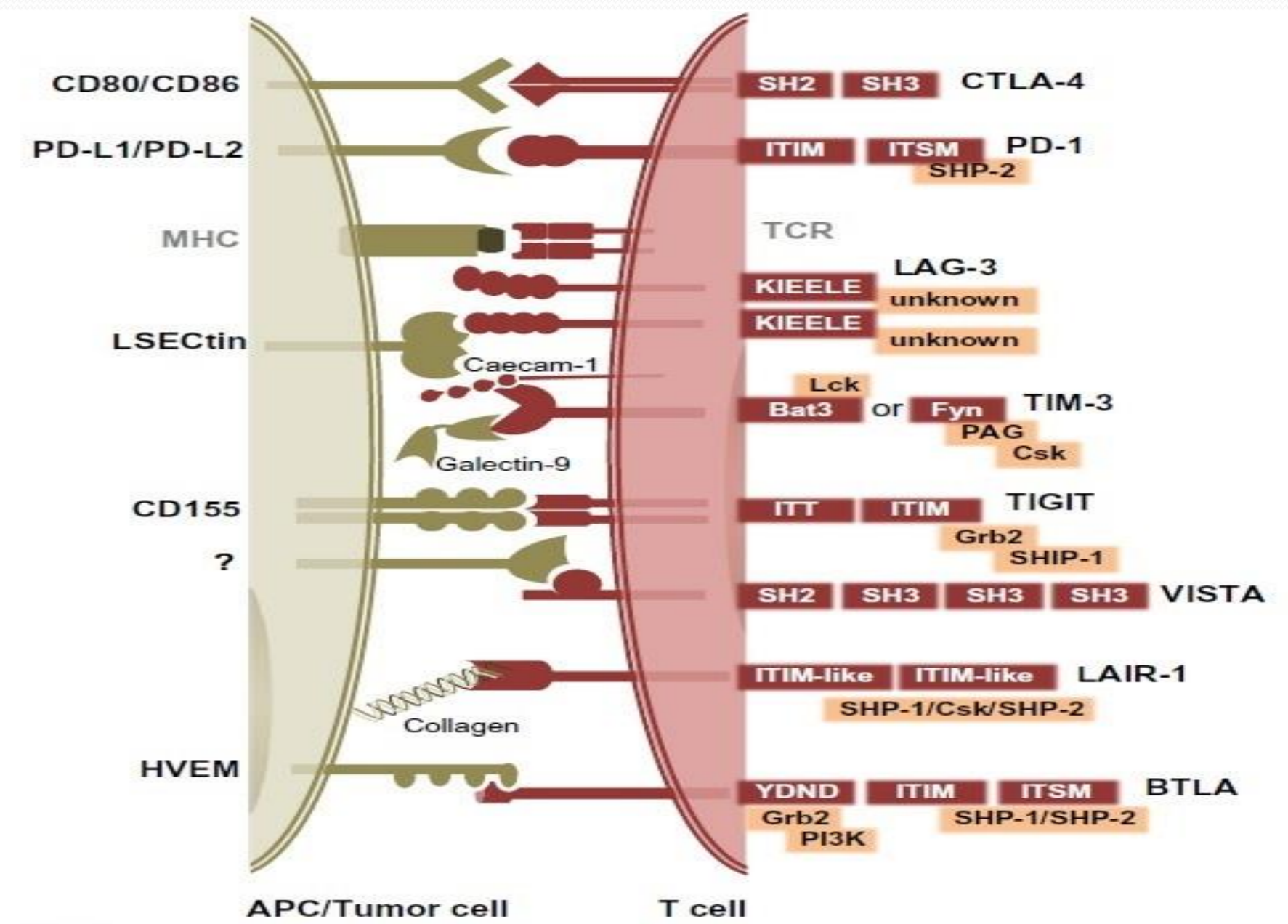


Figura 1. Representación de los diferentes “Immune Checkpoints” y sus ligandos. Tocheva et al. Curr Allergy Asthma Rep (2017) 17:72.

Immune checkpoint inhibitors with a licence for use in cancer

Agent	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	Sep 13	Jul 14	PMID: 21639810	
Nivolumab	PD-1	Melanoma	Adjuvant	EORTC 18071	Oct 15	NA	NA	PMID: 27717298
			2nd	Checkmate 037	Dec 14	Apr 15	Feb 16	PMID: 25795410
			1st	Checkmate 066	NA	Apr 15	Feb 16	PMID: 25399552
			2nd	Checkmate 017	Mar 15	Sep 15	NA	PMID: 26028407
			2nd	Checkmate 057	Oct 15	Sep 15	NA	PMID: 26412456
			2nd	Checkmate 025	Nov 15	Feb 16	Nov 16	PMID: 26406148
Pembrolizumab	PD-1	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
			2nd	Keynote 001	Sep 14	May 15	Oct-15	PMID: 25034862
			2nd	Keynote 012	Aug 16	NA	NA	PMID: 27247226
			2nd	Keynote 013 + 087	Mar 17	May 17	NA	PMID: 28441111
Atezolizumab	PD-L1	Urothelial	2nd	NA	May 16	Jul-17	NA	PMID: 26952546
			1st (platinum ineligible)	IMvigor210	Apr 17	Jul 17	NA	PMID: 27979383
			2nd	OAK	Oct 16	Jul 17	NA	PMID: 27979383
Durvalumab	PD-L1	Urothelial	2nd	Study 1108	May 17	NA	NA	PMID: 27269937

Figura 3. Diferentes ICIs con sus dianas terapéuticas. Jessica S Brown et al. British Journal of Cancer (2018) 118, 312–324.

## Conclusiones

- Los IC más relevantes son CTLA-4 y PD-1. También hay otros más en estudio.
- El uso de estos nuevos anticuerpos monoclonales permite el bloqueo de estos receptores y favorecer una respuesta inmune adecuada frente al cáncer.
- La inmunoterapia ha resultado eficaz en el tratamientos de algunos tumores como el melanoma o cáncer de pulmón. Terapia simple y combinada.
- Se han observado reacciones adversas que pueden llegar a ser muy graves.
- La inmunoterapia ofrece un sin fin de posibilidades, pero aún se necesitan más estudios.

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

Figura 5. Futuros ICIs en fase de estudio. Gary W. Jean et al. Pharmacotherapy Volume 35, Number 10, 2015.

## Bibliografía destacada (29 citas)

- Tocheva AS, Mor A. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Sep 27;17(10):72. doi: 10.1007/s11882-017-0740-z. Review.
- La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. Pharmacotherapy. 2015 Oct;35(10):963-76. doi: 10.1002/phar.1643. Review.