



# ESTADO ACTUAL DE LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER

Celia Amil Manjón

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.  
Trabajo de Fin de Grado. Convocatoria Junio 2019

## INTRODUCCIÓN

Los linfocitos T requieren señales coestimuladoras para activarse tras reconocer un antígeno.

También presentan puntos de control que regulan negativamente la respuesta inmune y que en el cáncer se sobreexpresan como mecanismo de evasión.

- **CTLA-4:** une B7 con mayor afinidad que CD28, bloqueando la coestimulación.
- **PD-1:** une PD-L1 o PD-L2, sobreexpresados en las células tumorales.

La inmunoterapia emplea anticuerpos monoclonales que bloquean estas moléculas co-inhibidoras estimulando la respuesta antitumoral.

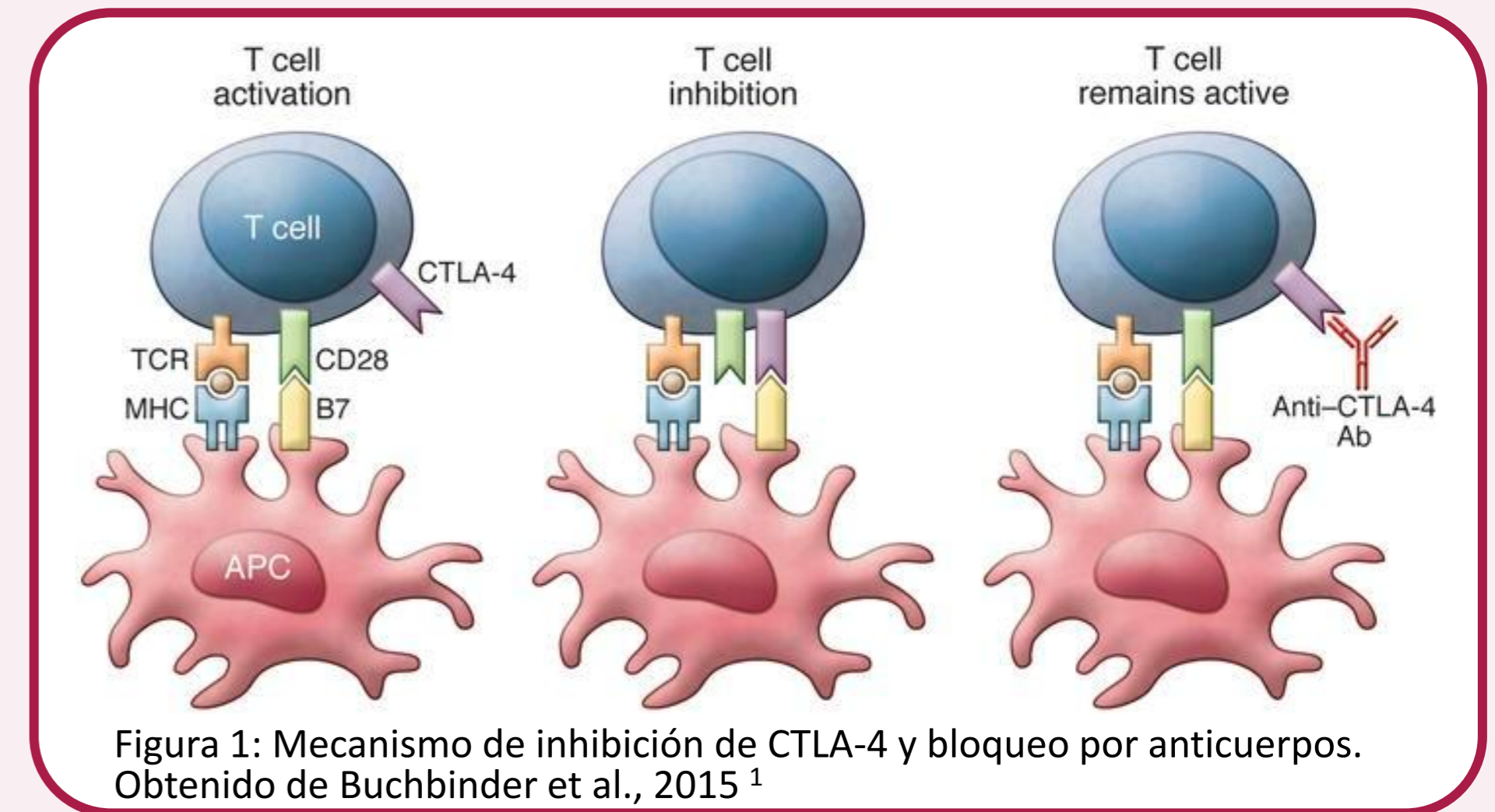
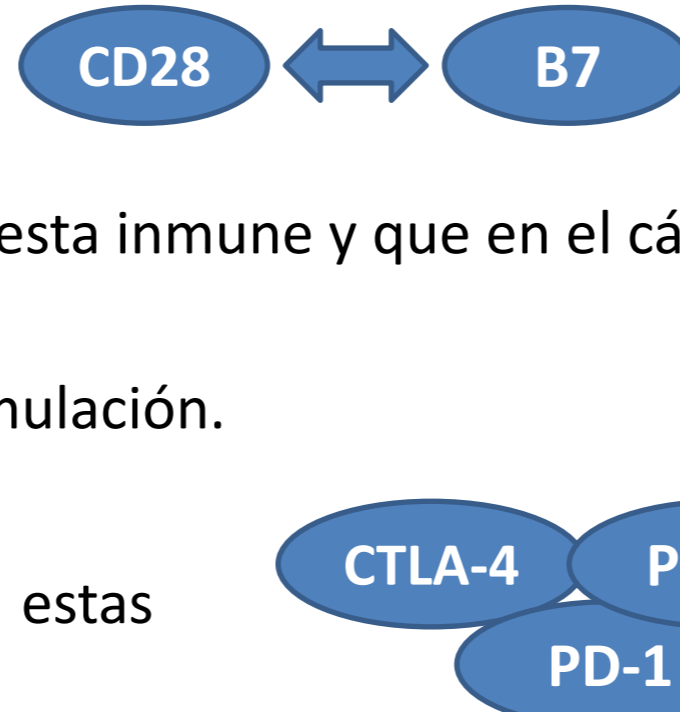


Figura 1: Mecanismo de inhibición de CTLA-4 y bloqueo por anticuerpos. Obtenido de Buchbinder et al., 2015<sup>1</sup>

## OBJETIVOS

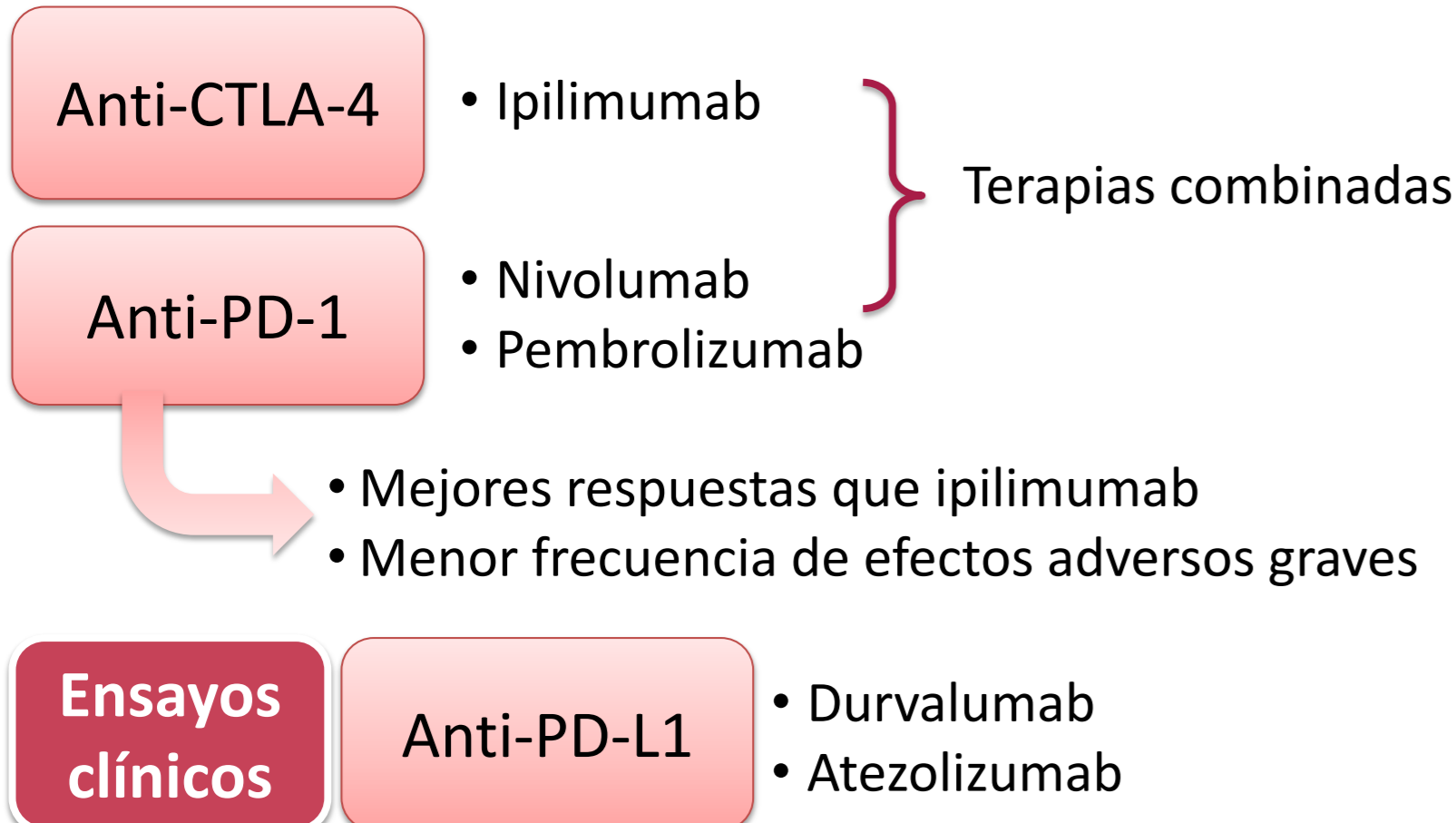
- Estudiar el estado actual de los inhibidores de la coestimulación inmune en el tratamiento del melanoma.
- Determinar los principales problemas que plantean estos tratamientos.
- Estudiar las perspectivas de futuro y nuevas líneas de investigación que se están desarrollando en estas terapias.

## METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en bases de datos y organismos oficiales: PubMed, Google Scholar, Agencia Europea del Medicamento.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fármacos autorizados en melanoma



### Efectos adversos (irAEs)

Reacciones autoinmunes derivadas de la estimulación del sistema inmunitario.

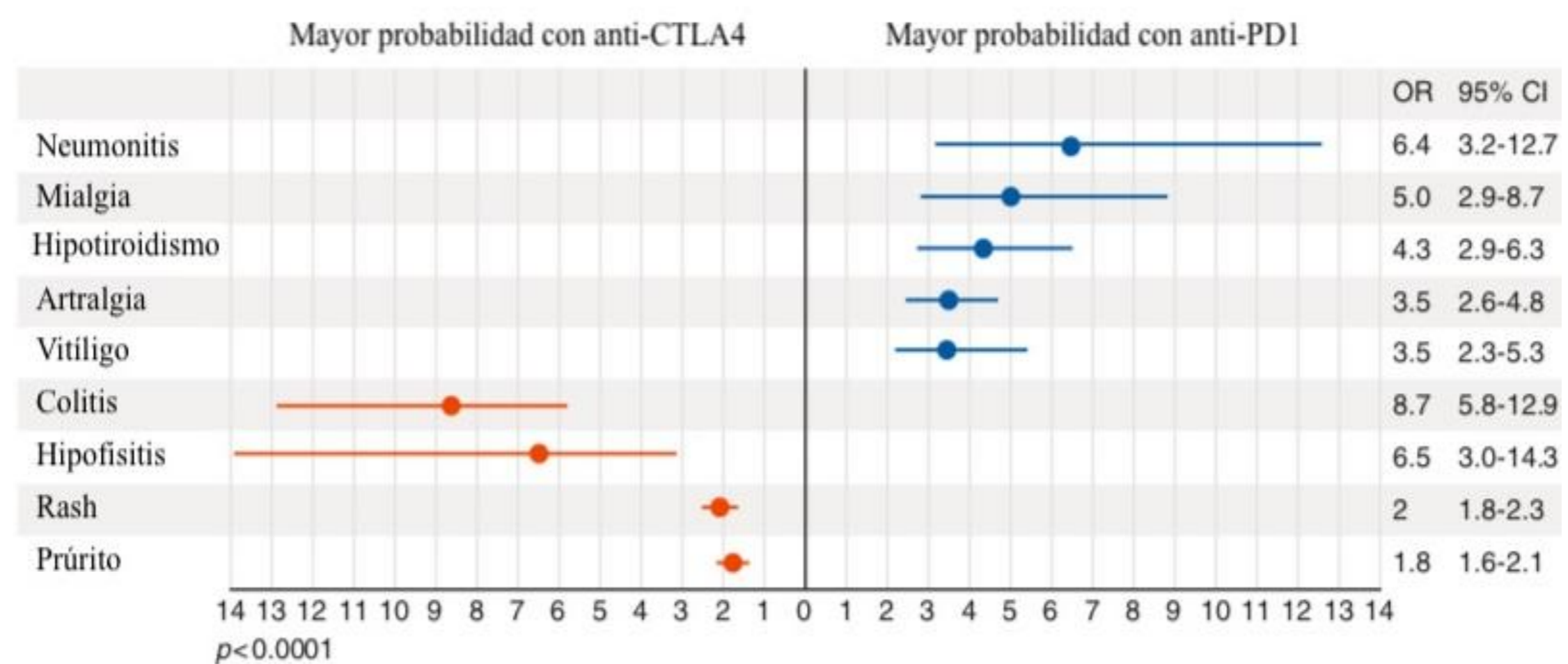


Figura 2: Comparación de efectos adversos según categoría de fármaco. Obtenido de Khoja et al., 2017<sup>2</sup>

### MANEJO irAEs

- Inmunosupresores → Glucocorticoides
- Sustitución hormonal
- Interrupción del tratamiento

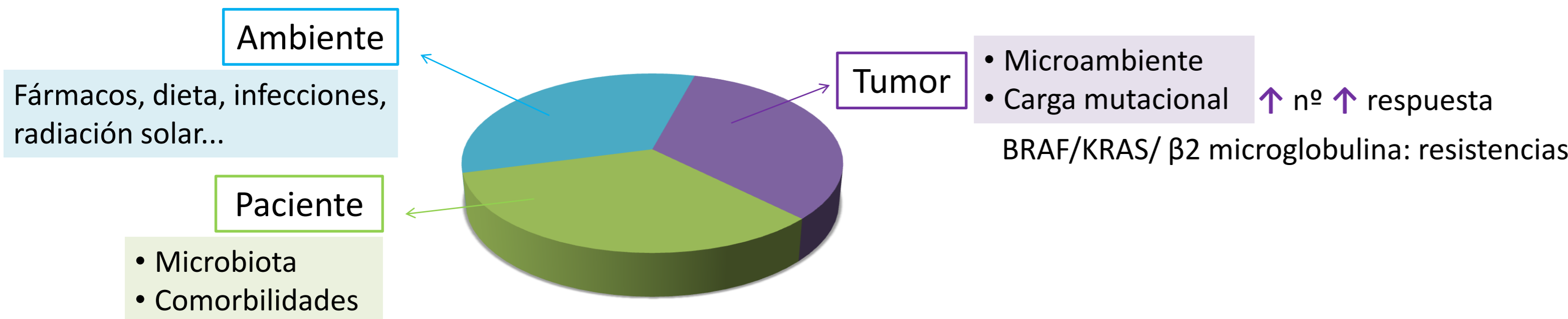
Importante manejo precoz y búsqueda de marcadores

### Biomarcadores predictivos

- Expresión PD-L1 +
- Infiltración linfocitos T +
- Carga mutacional +
- Marcadores séricos (LDH -, neutrófilos - / linfocitos +)
- Efectos adversos: vitiligo +

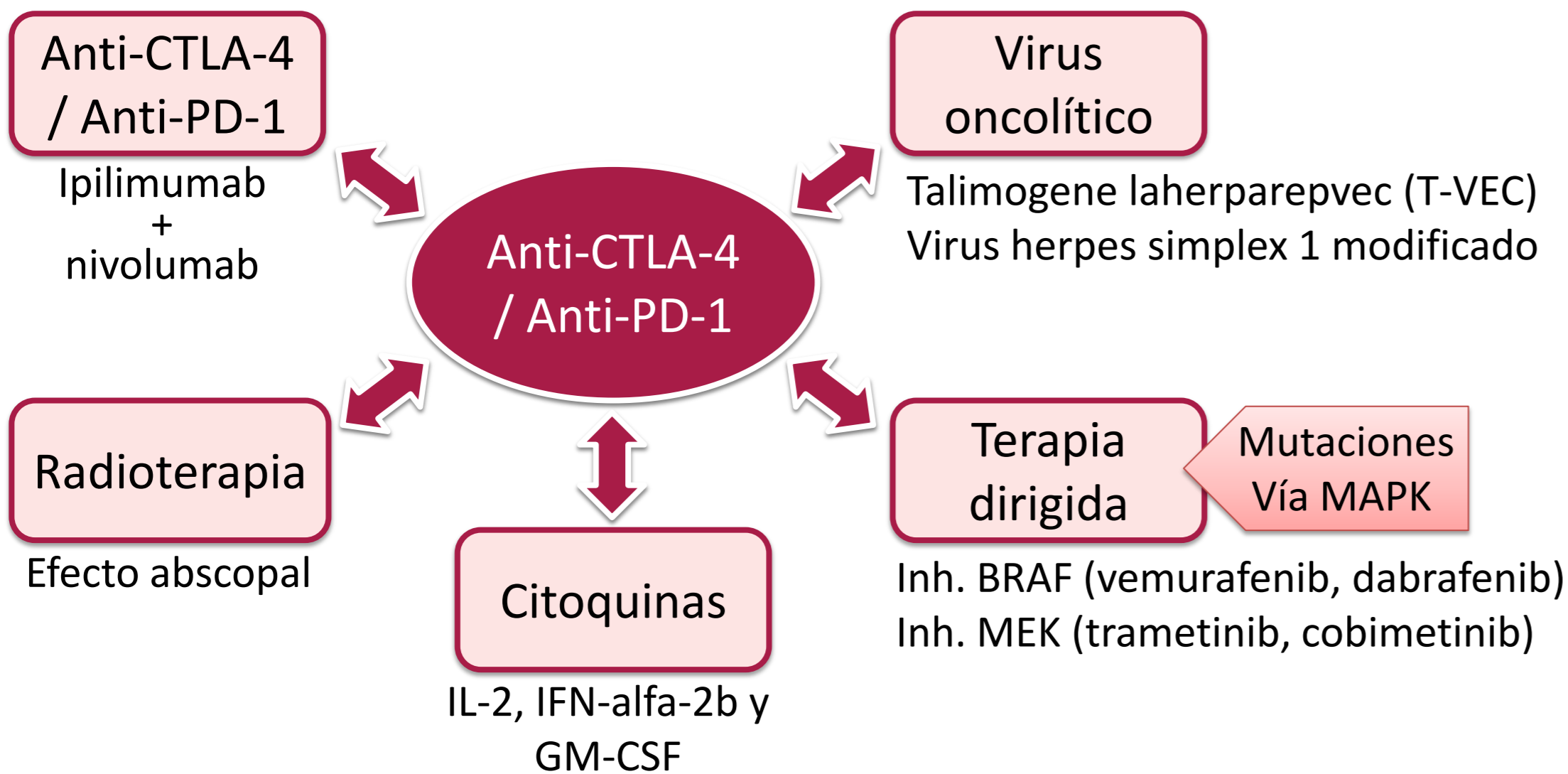
### Factores condicionantes de la respuesta

La respuesta no es uniforme entre los pacientes, muchos factores condicionan la eficacia y el desarrollo de resistencias

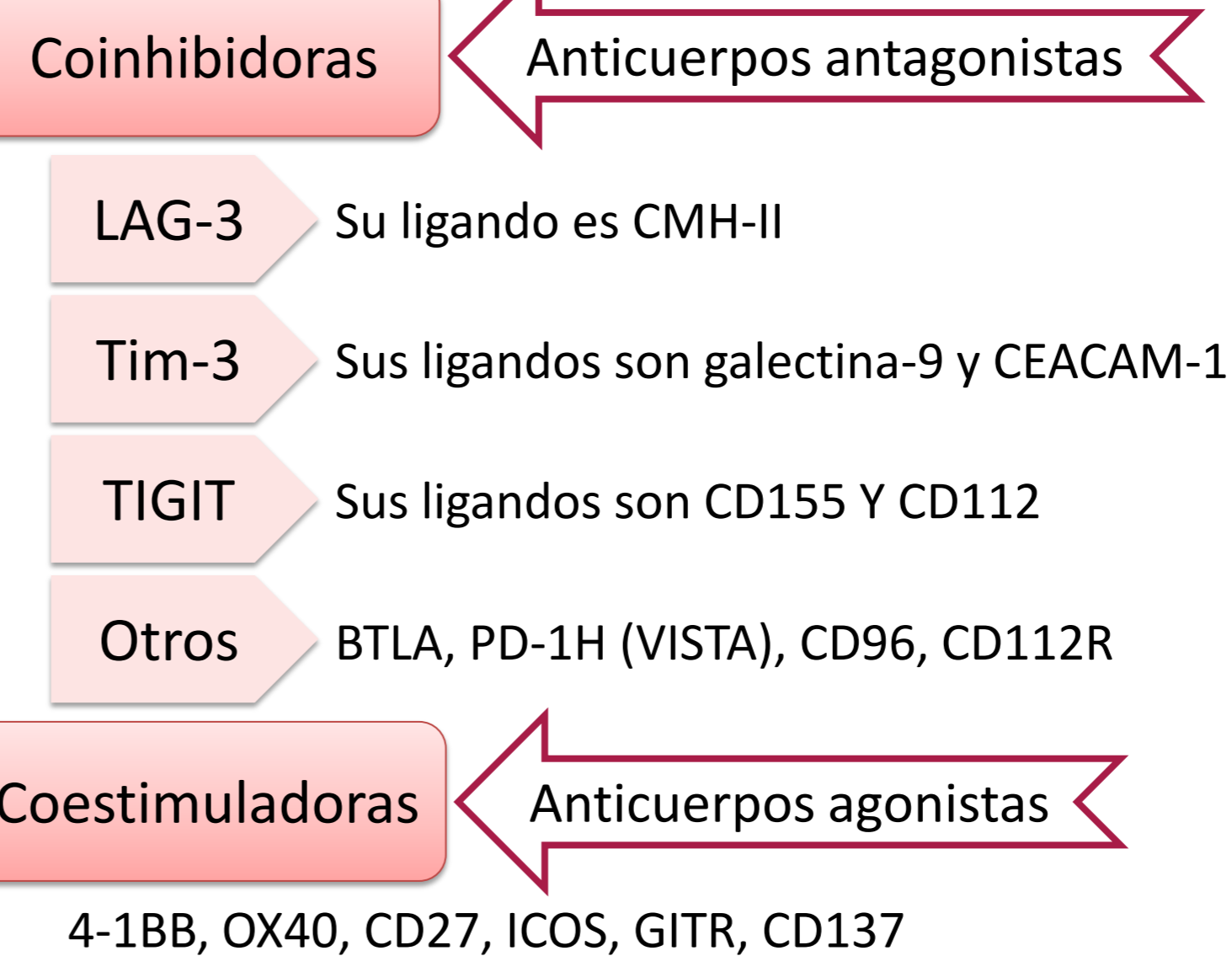


### Terapias combinadas

Buscan respuestas más duraderas y en un mayor nº de pacientes



### Nuevas moléculas en investigación



Posible bloqueo conjunto con anticuerpos anti-PD-1, ya que presentan efectos sinérgicos

## CONCLUSIONES

- El tratamiento del cáncer ha mejorado mucho en los últimos años gracias al descubrimiento de los inhibidores de la coestimulación inmune.
- En el caso del melanoma, los fármacos autorizados actúan frente a CTLA-4 y PD-1, y se investiga incluir en el tratamiento fármacos frente a PD-L1 ya autorizados en otros tumores.
- La falta de uniformidad en la respuesta es uno de los principales problemas del tratamiento, y hace necesario identificar biomarcadores predictivos para optimizar la selección de las terapias. Además, los efectos adversos asociados en ocasiones pueden ser graves y comprometer la vida de los pacientes.
- Las investigaciones con nuevos puntos de control inmune y combinaciones terapéuticas son prometedoras, y en un futuro se podrían mejorar aún más los resultados que estos fármacos nos ofrecen, alcanzando a más pacientes y tipos de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2015 Sep;125(9):3377-83. doi: 10.1172/JCI80012
2. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2377-2385. doi: 10.1093/annonc/mdx286
3. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321-330. doi: 10.1038/nature21349
4. Redman JM, Gibney GT, Atkins MB. Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Med*. 2016 Feb 6;14:20. doi: 10.1186/s12916-016-0571-0
5. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer*. 2017 Jun 1;123(S11):2143-2153. doi: 10.1002/cncr.30444

Bibliografía seleccionada de un total de 25 referencias