



DOI: 10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.302-316

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1499>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 302-316



Inmunoterapia personalizada: Explorando nuevos biomarcadores para tratamientos inmunológicos adaptados a cada paciente

Personalized immunotherapy: Exploring novel biomarkers for tailored immunological treatments

Imunoterapia personalizada: Exploração de novos biomarcadores para tratamentos imunológicos personalizados

Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu¹; Zully Alexandra García Villacis²; Mario Andrés Navia Santos³; Nelson Isaac Pinargote Macías⁴

RECIBIDO: 20/04/2024 **ACEPTADO:** 15/08/2024 **PUBLICADO:** 16/12/2024

1. Doctora en Ciencias Médicas (PhD); Médico Especialista en Alergia e Inmunología; Doctora en Medicina y Cirugía; Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Eloy Alfaro de Manabí; Manta, Ecuador; vanessa.cedeno@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0000-0002-4714-5130>
2. Especialista en Neonatología; Magíster en Nutrición Infantil; Médica Cirujano, Médica Especialista en Umiñamed; Manta, Ecuador; dra.zully.garcia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3063-9716>
3. Magíster en Administración de Servicios de Salud; Especialista en Inmunología Clínica; Médico Cirujano; Jefe de la Unidad de Alergología del Hospital José Carrasco Arteaga; Cuenca, Ecuador; md.mans1110@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5225-4390>
4. Magíster en Gestión del Cuidado Mención en Unidades de Emergencias y Unidades de Cuidados Intensivos; Licenciado en Enfermería; Universidad Técnica de Manabí; Portoviejo, Ecuador; nelson.pinargote@utm.edu.ec; <https://orcid.org/0000-0002-8821-7006>

CORRESPONDENCIA

Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu

vanessa.cedeno@uleam.edu.ec

Manta, Ecuador

RESUMEN

La inmunoterapia personalizada es una estrategia terapéutica que busca potenciar el propio sistema inmunológico de cada paciente para combatir enfermedades, principalmente el cáncer. A diferencia de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia o la radioterapia, que atacan indiscriminadamente las células cancerosas y sanas, la inmunoterapia se enfoca en estimular las defensas del organismo para que reconozcan y eliminen específicamente las células tumorales. Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando combinaciones de términos clave como "inmunoterapia personalizada", "biomarcadores", "tratamientos inmunológicos", "oncología" y "medicina de precisión". Se consideraron artículos publicados en los últimos 15 años, en idioma inglés y español, con un enfoque en estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. La inmunoterapia ha abierto nuevas vías para el tratamiento del cáncer, pero aún queda mucho por investigar. La identificación de nuevos biomarcadores y el desarrollo de estrategias de combinación terapéutica son áreas de investigación activa que permitirán mejorar la eficacia y seguridad de estos tratamientos.

Palabras clave: Inmunoterapia personalizada, Biomarcadores, Tratamientos inmunológicos, Oncología, Medicina de precisión.

ABSTRACT

Personalized immunotherapy is a therapeutic strategy that aims to enhance each patient's immune system to fight diseases, primarily cancer. Unlike traditional treatments such as chemotherapy or radiation therapy, which indiscriminately attack both cancerous and healthy cells, immunotherapy focuses on stimulating the body's defenses to specifically recognize and eliminate tumor cells. To conduct this literature review, a thorough search was conducted in scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, using combinations of key terms such as "personalized immunotherapy," "biomarkers," "immunological treatments," "oncology," and "precision medicine." Articles published in the last 15 years were considered, in both English and Spanish, with a focus on original studies, systematic reviews, and meta-analyses. Immunotherapy has opened new avenues for cancer treatment, but there is still much to investigate. Identifying new biomarkers and developing combination therapeutic strategies are active research areas that will improve the efficacy and safety of these treatments.

Keywords: Personalized immunotherapy, Biomarkers, Immunological treatments, Oncology, Precision medicine.

RESUMO

A imunoterapia personalizada é uma estratégia terapêutica que visa reforçar o sistema imunitário de cada doente para combater doenças, principalmente o cancro. Ao contrário dos tratamentos tradicionais, como a quimioterapia ou a radioterapia, que atacam indiscriminadamente tanto as células cancerosas como as saudáveis, a imunoterapia centra-se na estimulação das defesas do organismo para reconhecer e eliminar especificamente as células tumorais. Para realizar esta revisão da literatura, foi efectuada uma pesquisa exhaustiva em bases de dados científicas como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando combinações de termos-chave como "imunoterapia personalizada", "biomarcadores", "tratamentos imunológicos", "oncologia" e "medicina de precisão". Foram considerados artigos publicados nos últimos 15 anos, em inglês e espanhol, com foco em estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises. A imunoterapia abriu novos caminhos para o tratamento do cancro, mas ainda há muito a investigar. A identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas são áreas de investigação activas que permitirão melhorar a eficácia e a segurança destes tratamentos.

Palavras-chave: Imunoterapia personalizada, Biomarcadores, Tratamentos imunológicos, Oncologia, Medicina de precisão.

Introducción

El sistema inmunológico tiene la capacidad de proteger al organismo de agentes extraños como virus, bacterias y parásitos gracias a los diferentes elementos celulares y moleculares que lo componen y que se encargan de montar una respuesta inmunológica. Además de protegernos contra patógenos, el sistema inmune es importante para intentar frenar el desarrollo de tumores, por lo que estos mismos elementos celulares y moleculares participan en una respuesta inflamatoria para eliminar a las células tumorales. La respuesta inmune antitumoral consiste en el reconocimiento y la eliminación específica de células cancerosas con base en la expresión de antígenos específicos de tumores. A este proceso dinámico se le conoce como inmunovigilancia del cáncer, concepto propuesto para explicar la capacidad del sistema inmune de eliminar las células cancerosas antes de la formación de un tumor clínicamente aparente (1).

La inmunoterapia o también conocida como terapia biológica es un método de tratamiento recién surgido que se basa en el conocimiento más profundo del mecanismo de las respuestas inmunitarias antitumorales, los descubrimientos de nuevas moléculas anticancerígenas (péptidos y vacunas), y el desarrollo de tecnologías innovativas de la transferencia de genes sentaron sus bases (2).

Los avances terapéuticos en la inmunoterapia del cáncer (CIT) han surgido rápidamente en los últimos años, lo que refleja la importancia de la interacción entre el sistema inmunitario humano y el cáncer. A pesar de la aplicación exitosa de CIT en una amplia gama de cánceres humanos, solo una minoría de pacientes con cáncer terminal experimentan una supervivencia duradera que altera la vida con estas terapias. Es probable que estos resultados reflejen la naturaleza compleja y altamente regulada del sistema inmunitario. De manera similar a otros sistemas intrincados y bien diseña-

dos, es necesario cumplir secuencialmente una serie de pasos biológicos antes de la eliminación inmunológica exitosa de las células cancerosas. Además, el sistema está acoplado con una multitud de mecanismos de seguridad, bucles de retroalimentación negativa, y puntos de control que permiten tanto el control de precisión como la capacidad de desactivar y detener una respuesta inmunitaria (3).

En las últimas décadas, la inmunoterapia ha surgido como una alternativa eficaz a las terapias convencionales y, dentro de esta categoría, los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) han demostrado ser particularmente prometedores. Las células dendríticas son fundamentales para la respuesta inmunitaria debido a su capacidad de presentar antígenos a las células T, activando tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa. Sin embargo, en el contexto del cáncer, las células dendríticas a menudo se ven superadas por la inmunosupresión del microambiente tumoral. Los exosomas derivados de células dendríticas ofrecen una solución a este desafío, ya que se pueden producir y optimizar en el laboratorio, lo que permite su carga con antígenos específicos del tumor a través de técnicas avanzadas de pulsación. La inmunoterapia basada en exosomas (DEX) también destaca por su adaptabilidad a diferentes regímenes de tratamiento y dosis. Gracias a su robusto perfil de seguridad y a su índice terapéutico altamente favorable, los DEX permiten flexibilidad en la dosificación, ajustándose a las necesidades específicas de cada paciente. Esto implica que las dosis pueden administrarse de forma periódica y personalizada, sin comprometer la seguridad ni la eficacia del tratamiento (4).

Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando combinaciones de términos clave como "inmu-

noterapia personalizada", "biomarcadores", "tratamientos inmunológicos", "oncología" y "medicina de precisión". Se consideraron artículos publicados en los últimos 15 años, en idioma inglés y español, con un enfoque en estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Resultados

Respuesta Antitumoral

- **Linfocitos T (LT):** Los linfocitos T citotóxicos (CTL en inglés) o linfocitos T CD8+ y los linfocitos T colaboradores o T CD4+ son los principales mediadores de la respuesta antitumoral. Al reconocer un antígeno tumoral, las APC lo procesan y transforman en pequeños péptidos que son llevados a los ganglios linfáticos más cercanos. Aquí, las APC, mediante el complejo MHC-péptido, presentan el antígeno al LT, provocando su activación, proliferación y diferenciación en linfocitos efectores y de memoria, los mismos que amplifican la respuesta inmunitaria con la finalidad de eliminar a la célula tumoral (5).
- **Linfocitos T CD4+:** Los linfocitos T CD4+ tienen la capacidad de secretar sustancias que potencian la activación y proliferación de células. Las T CD4+, denominadas Th1, estimulan la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas, como interferón (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-2, que actúan para frenar el crecimiento tumoral, aumentando la función fagocítica de los macrófagos M1, la respuesta de los linfocitos CD8+ y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B (5).
- **Linfocitos T CD8+:** Los linfocitos T CD8+ o CTL reconocen y destruyen de forma específica a las células tumorales mediante la unión de su receptor de células T (TCR en inglés) con el MHC-I para el reconocimiento de antígenos. Los CTL inducen la muerte de las células tumorales mediante dos mecanismos. El primero, al inducir la exocitosis sináptica de gránulos compuestos por perforinas formadoras de poros en la membrana de las células tumorales y las granzimas que generan la activación de las caspasas, ocasionando la fragmentación del ADN de la célula diana. En el segundo mecanismo, los CTL tienen la capacidad de causar la muerte de la célula cancerosa mediante la expresión de una proteína de membrana conocida como FAS, que al unirse a ligando (FASL) activa a las caspasas ocasionando la apoptosis (5).
- **Linfocitos B:** Los linfocitos B, una vez que han reconocido el antígeno tumoral, producen anticuerpos que opsonizan a los antígenos para que el sistema inmunitario pueda reconocerlos e inducir la eliminación de las células tumorales. Mediante la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC en inglés), se provoca la eliminación de las células tumorales por los macrófagos o los linfocitos NK, ya que son portadores del receptor para la región de la fracción constante del anticuerpo (Fc en inglés). Así mismo, la presencia de complejos antígeno-anticuerpo activa al sistema del complemento por la "vía clásica", generando poros en la membrana de la célula diana, lo cual conlleva a su destrucción (5).
- **Linfocitos Natural Killer (NK):** Las células NK son un tipo de linfocito citotóxico que no requieren del reconocimiento de antígenos a través del MHC y son capaces de destruir las células tumorales que han perdido la expresión de moléculas de histocompatibilidad de tipo I (HLA-I). Además, generalmente producen altas cantidades de interferón gamma (IFN γ), que permite mejorar la actividad fagocítica de los macrófagos (5).
- **Macrófagos:** Entre los diversos tipos funcionales de los macrófagos destacan el fenotipo M1 y M2. Los M1 se activan por la "vía clásica" a través de la identi-

cación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP en inglés) presentes en las células tumorales y realizan el proceso de fagocitosis. Además, presentan los antígenos a las células T, activando y amplificando la respuesta antitumoral. Es importante mencionar que las células cancerosas pueden sobrevivir, proliferar y diseminarse fácilmente cuando están presentes los macrófagos asociados a

tumores (TAM en inglés), que van a exhibir un fenotipo M2 y presentan comportamientos oncogénicos. Los TAM M2 secretan una variedad de citocinas, quimiocinas, proteasas y factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis tumoral, favoreciendo la diseminación y metástasis del tumor (5).

Mecanismo de acción de la inmunoterapia

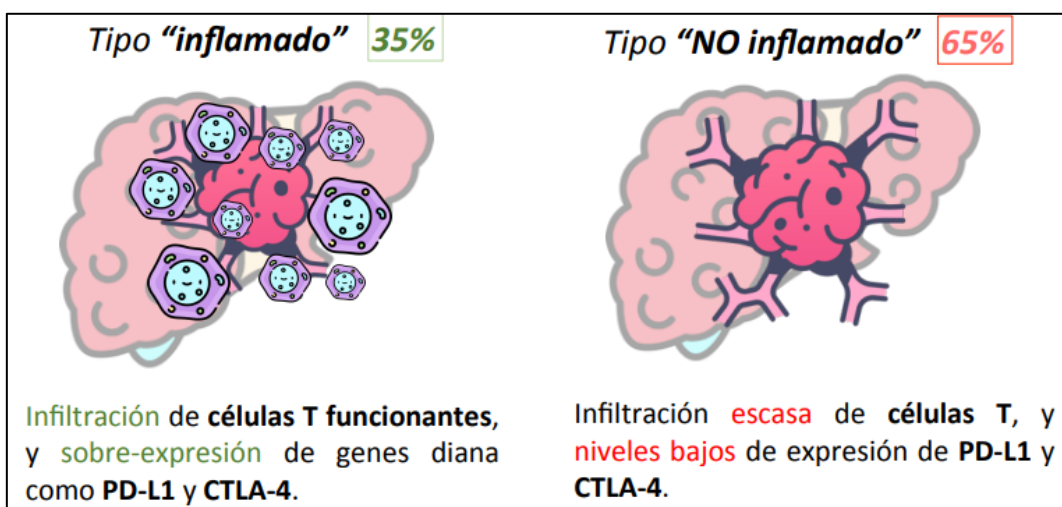


Figura 1. Caracterización de tumores

Fuente: Matute et al (6).

El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en el control de la progresión oncológica. Los tumores son capaces de evadir la respuesta inmunitaria antitumoral a partir de la expresión de señales inhibitorias que participan en los puntos de control inmunitarios. Este microambiente inmunosupresor resulta fundamental en el desarrollo y progresión de la carcinogénesis (6).

Existen múltiples formas de inmunoterapia, entre las que destacan los denominados:

- Inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI, del inglés, immune checkpoint inhibitors).

Mecanismo de acción de los ICI. Las células tumorales tienen la capacidad producir moléculas inhibitorias (PD-L1) que evitan la

respuesta inmunitaria. El bloqueo de esta interacción a partir de anticuerpos monoclonales (ICI) provoca una reacción inmune antitumoral que se traduce en forma de infiltración linfocitaria de la lesión tumoral. Este hecho es diferencial con respecto a las terapias citotóxicas convencionales, y ha revolucionado el paradigma de la evaluación de la respuesta terapéutica. El desarrollo de marcadores de imagen que permitan identificar el grado de expresión génica de estas dianas, así como determinados microambientes inmunológicos, ayudaría a predecir la respuesta a estos tratamientos, un hecho fundamental en la era de la medicina personalizada (6).

PD-L1 como biomarcador

Tabla 1. Resumen de la Expresión de PD-L1 y Respuesta a Terapia en Diferentes Ensayos Clínicos

Primer Autor	Tipo de Tumor	Terapia	Cutoff (%)	Resultados del Biomarcador
Topalian	Melanoma avanzado, NSCLC, CRPC, RCC y CRC	Pembrolizumab	5	0 de 17 pacientes con tumores PD-L1 negativos tuvieron respuesta objetiva
Borghaei	NSCLC no escamoso avanzado	Nivolumab vs. docetaxel	1, 5 y 10	Nivolumab tuvo eficacia superior a docetaxel, mayor con mayor expresión de PD-L1 en la membrana tumoral
Muro	Gástrico	Pembrolizumab	1	La expresión de PD-L1 tumoral se asoció con ORR
Taube	Melanoma, NSCLC, RCC, CRC, CRPC	Nivolumab	5	La expresión de PD-L1 en las células tumorales se correlacionó con la respuesta objetiva
Disis	Cáncer de ovario recurrente/refractario	Avelumab	1	Tendencia a mejores tasas de respuesta en tumores PD-L1 positivos
Garon	NSCLC avanzado	Pembrolizumab	50	La expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales se correlacionó con una mejor eficacia
Powles	Vejiga	Atezolizumab (anti-PD-L1)	1, 5 y 10	Los tumores PD-L1 positivos en 5% tuvieron tasas de respuesta particularmente altas
Weber	Melanoma avanzado progresado con terapia anti-CTLA-4	Nivolumab vs. elección del investigador	5	Mayores tasas de respuesta con nivolumab se correlacionaron con la expresión de PD-L1 tumoral positiva, pero los pacientes con tumores PD-L1 negativos aún se beneficiaron
Weber	Melanoma avanzado progresado con terapia previa/CTLA-4	Nivolumab	1 y 5	La positividad de PD-L1 se correlacionó significativamente con una mejor respuesta, pero la negatividad no descartó la respuesta
Kefford	Melanoma	Pembrolizumab	1	La positividad de PD-L1 se asoció con una mejor ORR y PFS, pero se observó actividad en pacientes con baja expresión de PD-L1
Robert	Melanoma metastásico	Nivolumab vs. dacarbazina	5	Los pacientes tratados con nivolumab tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva y supervivencia general, independientemente del estado de PD-L1
Motzer	RCC metastásico	Nivolumab	1 y 5	Las tasas de respuesta fueron más altas con mayor expresión de PD-L1 (> 5%), pero aquellos con expresión más baja (< 5%) también tuvieron respuestas significativas
Brahmer	NSCLC escamoso avanzado progresivo	Nivolumab vs. docetaxel	1, 5 y 10	La expresión de PD-L1 no fue ni pronóstica ni predictiva de beneficio
Herbst	Melanoma avanzado, NSCLC, RCC y otros	Atezolizumab	5	La respuesta se correlacionó con la expresión de PD-L1 por las células inmunitarias que infiltran el tumor, pero la correlación entre la respuesta y la expresión de PD-L1 por las células tumorales no fue significativa

Abreviaciones: **NSCLC:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas (Non-Small Cell Lung Cancer), **CRPC:** Cáncer de próstata resistente a la castración (Castration-Resistant Prostate Cancer), **RCC:** Carcinoma de células renales (Renal Cell Carcinoma), **CRC:** Cáncer colorrectal (Colorectal Cancer), **ORR:** Tasa de respuesta objetiva (Overall Response Rate), **PFS:** Supervivencia libre de progresión (Progression-Free Survival).

Fuente: Spencer et al (7).

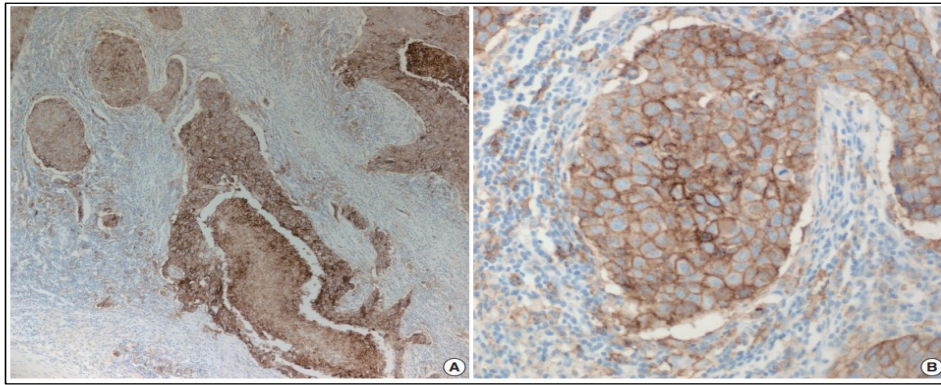


Figura 2. Tinción de ligando de muerte programada 1 alta ($\geq 50\%$) en membrana celular parcial o completa ($\geq 1+$) en $\geq 50\%$ de las células tumorales viables en cánceres de pulmón no microcíticos. (A) Menor aumento. (B) Mayor aumento

Fuente: Kim et al (8).

PD-L1 es un biomarcador bien conocido y ampliamente utilizado para la inmunoterapia. Hasta ahora, se ha considerado estándar realizar IHC (Inmunohistoquímica) para evaluar la expresión de PD-L1. Es importante que los patólogos presten atención a la reproducibilidad y precisión en la evaluación de la expresión de PD-L1. Aunque los criterios difieren según el tipo de tumor, tanto el puntaje de proporción tumoral (TPS) como el puntaje combinado positivo (CPS) se utilizan ampliamente. Para TPS, el tipo de cáncer representativo es el cáncer de pulmón. TPS es el porcentaje de células tumorales viables que muestran tinción membranal parcial o completa en relación con todas las células tumorales viables. Para CPS, los tumores representativos son el carcinoma urotelial y cáncer gástrico (8).

CPS se identifica como el número de células teñidas con PD-L1, incluidas las células tumorales, los linfocitos y los macrófagos, dividido por el número total de células tumorales viables, multiplicado por 100. En el cáncer gástrico, las células tumorales teñidas con PD-L1 y las células inflamatorias mononucleares asociadas al tumor en el cáncer gástrico exhiben patrones de tinción distintos (8).

PD-L1 es una proteína de superficie celular codificada por el gen CD274. Las células tumorales aumentan la expresión de PD-L1

después de la exposición al interferón- γ y otras citocinas. Además, algunas células inmunitarias en el microambiente tumoral (TME), como las células presentadoras de antígenos, las células dendríticas, los macrófagos y las células T, también muestran un aumento de la expresión de PD-L1. La evaluación mediante IHC ha demostrado que la expresión positiva de PD-L1 antes del tratamiento en células tumorales o inmunitarias puede utilizarse como biomarcador para predecir el pronóstico favorable de la terapia ICI en varios tipos de cáncer. Recientemente, se intentó clasificar los tumores en cuatro tipos de TME según el estado de expresión de PD-L1 y TIL: tipo I (PD-L1+/TIL+, resistencia inmune adaptativa; 38%), tipo II (PD-L1-/TIL-, ignorancia inmune; 41%), tipo III (PD-L1+/TIL-, inducción intrínseca de PD-L1; 1%) y tipo IV (PD-L1-/TIL+, tolerancia; 20%). Los pacientes con subtipo TME I son los que tienen más probabilidades de responder al bloqueo de muerte programada-1/PD-L1, y la proporción de este tipo de TME en varios tipos de cáncer puede diferir según las alteraciones genéticas, los impulsores oncogénicos del cáncer y el tipo de tejido. Dado que el TME es heterogéneo entre los tipos de tumores y entre los pacientes, los conocimientos in silico sobre el TME son fundamentales para

el éxito de la inmunoterapia. Recientemente, se demostró que la expresión de ARNm de PD-L1 examinada mediante RNAseq o Nanostring se correlaciona bien con la expresión de proteína PD-L1 mediante IHC. El desarrollo de plataformas adicionales permitirá predecir la progresión del cáncer y aumentar la duración y calidad de vida de los pacientes con cáncer (8).

En octubre de 2015, la FDA otorgó la primera aprobación regulatoria a un biomarcador de inmunoterapia al ensayo de diagnóstico complementario PD-L1 de Merck. Este ensayo, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, utiliza el clon de anticuerpo monoclonal 22C3 para la tinción de membrana de células tumorales y/o inmunes infiltrantes en muestras fijadas con formalina e incluidas en parafina, con un punto de corte de positividad del 1% o mayor. El biomarcador fue evaluado en el estudio KEYNOTE-001 de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Para validar clínicamente el ensayo, 495 pacientes fueron asignados a un grupo de entrenamiento

(un tercio) o a un grupo de validación (dos tercios). Los datos obtenidos del grupo de entrenamiento se utilizaron para establecer el punto de corte para la positividad de PD-L1, que finalmente se definió como expresión en el 50% de las células tumorales. Los datos de resultados del grupo de validación se analizaron utilizando el punto de corte del 50% definido por el grupo de entrenamiento. Los pacientes con un puntaje del 50% o más tuvieron una mayor tasa de respuesta, PFS más prolongada y OS más prolongada. Dado el vínculo entre la expresión de PD-L1 definida por el ensayo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y la eficacia con pembrolizumab, la FDA aprobó el ensayo como diagnóstico complementario para la indicación de identificar pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas para tratamiento con pembrolizumab (7).

¿Qué papel juegan los biomarcadores en este proceso?

Oncología de precisión

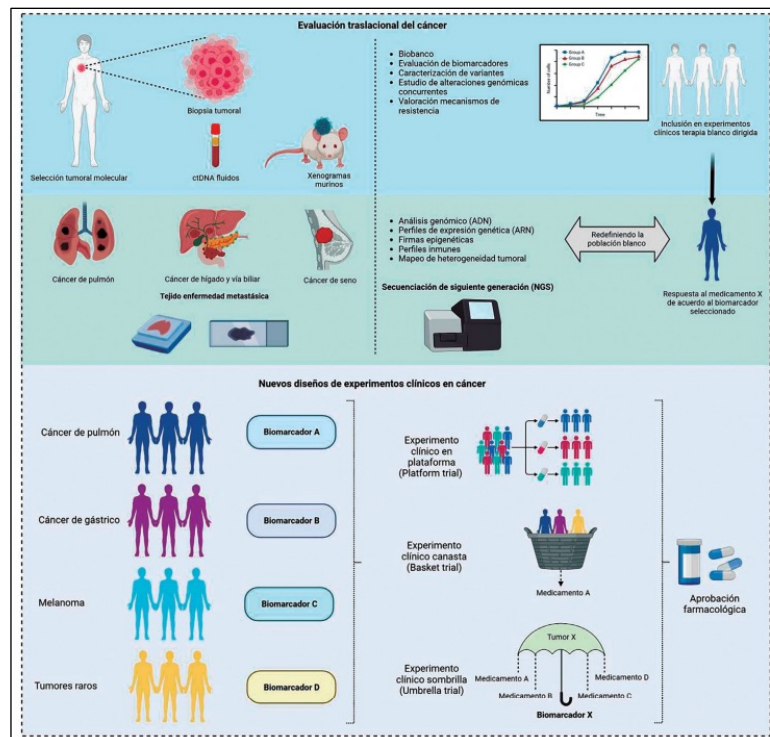


Figura 3. Nuevos modelos de investigación clínica en cáncero

Fuente: de las Salas et al (9).



Tradicionalmente los tumores se han diagnosticado, clasificado y tratado en función de su sitio de origen y subtipificación histológica; sin embargo, la introducción de nuevas tecnologías de secuenciación (del inglés, Next Generation Sequencing) permite la evaluación rápida, precisa y costo efectivo de las muestras de tejido tumoral y de diversos fluidos (biopsias líquidas), sugiriendo un nuevo enfoque nosológico del cáncer estimulado por las características moleculares únicas del tumor. Muchos de estos cambios genómicos se comparten entre tumores con distintos sitios de origen. Por ejemplo, los inhibidores de NTRK tienen aprobaciones agnósticas (independientes del tejido de origen del tumor) debido a que logran tasas de respuesta global (TRG) entre el 57 y 75%. Otros enfoques similares, han permitido la introducción de compuestos específicos contra RET (TRG 70%), BRAF (mutación V600E), Her2, BRCA1/2, EGFR1-4, MET e inmunoterapia cuando hay deficiencias en los procesos de reparación génica (dMMR), alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H; TRG ≈40%) o un elevado cociente mutacional (Tumor Mutational Burden – TMB High ≥10 mut/Mb; TRG ≈30%) (9).

La relevancia clínica del análisis molecular integral en los tumores raros es difícil de establecer debido a su baja incidencia, dificultad en los procesos diagnósticos, falta de homogeneidad en los criterios y pobre conocimiento en los entornos no acadé-

micos. Recientemente, el German Cancer Consortium analizó el estudio molecular de 472 biomarcadores en 1.310 pacientes con tumores raros, encontrando que su uso permitió una mejora significativa en el 32% de los casos. Globalmente, la genotipificación permitió mejorar la TRG y la tasa de control de la enfermedad (TCE) versus diversas intervenciones previas en el 24% y 55%, respectivamente. Esto a su vez se tradujo en una ganancia de 1.3 veces la supervivencia libre de progresión (SLP), en un aumento del 54% en la posibilidad de inclusión en experimentos clínicos, y en una mejoría ostensible de la calidad de vida (QoL), especialmente, para las cohortes de pacientes con cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos, GIST, tumores endometriales y de vía biliar. En consonancia, hace poco Pleasance y colaboradores evaluaron 570 pacientes con cáncer avanzado de diversos tipos inscritos en un programa de oncogenómica personalizada (POG) y que fueron sometidos a un análisis molecular exhaustivo. La valoración molecular permitió mejor el acceso a experimentos clínicos en el 19%, favoreció la selección de terapias específicas aprobadas en el 35% y la optimización de las terapias estándar en el 46%, incluidas aquellas que de otro modo no habrían sido la próxima opción terapéutica (9).

Biomarcadores predictivos potenciales para inmunoterapia

Tabla 2. Biomarcadores predictivos potenciales para inmunoterapia

Tipo	Fuente	Biomarcador	Significado clínico
Soluble	Serum	IL- 6	Altos niveles son pronósticos de falla al tratamiento con HD IL-2 y menor OS en RCC metastásico
		CRP	Altos niveles predicen resistencia a HD IL-214; la disminución de los niveles durante la terapia con ipilimumab se asocia con control de la enfermedad y supervivencia
		VEGF	Altos niveles son un predictor independiente de falta de respuesta a HD

			independiente de falta de respuesta a HD IL-215 y se asocian con disminución de OS
		LDH	Bajos niveles previos al tratamiento predicen beneficio de ipilimumab ¹⁷ ; la disminución de los niveles durante la terapia con ipilimumab se asocia con control de la enfermedad y supervivencia
		sCD25	Altos niveles predicen resistencia a ipilimumab
		NY-ESO-1 anticuerpo	La seropositividad tiene mayor probabilidad de responder al bloqueo de CTLA-429
Celular	Sangre periférica	Neutrófilos/leucocitos	Altos recuentos son pronósticos de falla al tratamiento con HD IL-2 y menor OS
		Linfocitos	La linfocitosis inmediata se asocia con respuesta a la terapia con HD IL-2
		Células CD8+ T	La presencia se asocia con beneficio clínico al bloqueo de CTLA-4
		ALC	El aumento de los recuentos durante la terapia con ipilimumab se asocia con una mejor OS; sin embargo, esto puede ocurrir en todos los pacientes independientemente del beneficio
		Eosinófilos	El aumento de los recuentos durante la terapia con ipilimumab se asocia con una mejor OS
		Células CD4+ ICOS+	Aumento en la frecuencia después de ipilimumab
		MDSC	La baja frecuencia predice beneficio de la terapia con ipilimumab
	Tumor	PD-L1	Referirse a la tabla 1
Tils	Células CD4+ ICOShigh T	El aumento de la frecuencia se correlaciona con el beneficio clínico en ipilimumab	
	Células CD8+ T	La expresión de PD-1/PD-L1 en estas células predice respuesta al bloqueo de PD-1	
Genómico	Tumor	Cargas de mutación tumoral	Predice el beneficio clínico al bloqueo de ipilimumab ^{8,75} y PD-17
		MMR	Predice el beneficio clínico al bloqueo de PD-176,77

Abreviaturas: IL, interleucina; HD, alta dosis; OS, supervivencia general; RCC, carcinoma de células renales; CRP, proteína C reactiva; LDH, lactato deshidrogenasa; NY-ESO-1, cáncer esofágico 1; ALC, recuento absoluto de infocitos; ICOS, coestimulador inducible de células T; MDSC, célula supresora derivada de mieloides; TIL, de infocito que infiltra el tumor; MMR, reparación de desajuste.

Fuente: Spencer et al (7).

Biomarcadores relacionados con la inmunidad

El estudio de biomarcadores basados en sangre periférica continúa siendo un campo atractivo debido a su naturaleza mínimamente invasiva para la detección. Se

han investigado biomarcadores circulantes como proteínas solubles, linfocitos periféricos circulantes, células T específicas de neoantígenos tumorales, citocinas inflamatorias, ADN tumoral circulante y muchos otros, pero aún es necesario confirmar su papel en la respuesta a los ICI.

Tabla 3. Biomarcadores Aprobados por la FDA

Biomarcador	Rol	Tipo de Tejido para Evaluación	Año de Aprobación por la FDA	Uso Clínico	Ensayo para Medición del Biomarcador	Fortalezas	Limitaciones
PD-L1	Predictivo	Tumor	2015	NSCLC, TNBC, HNSCC, Cáncer Esofágico, Cáncer GEJ/Gástrico, Melanoma, Cáncer Cervical, Cáncer de Vejiga	Inmunohistoquímica	Fácilmente dosificable y reproducible.	Variabilidad de cuatro ensayos de PD-L1 utilizando diferentes anticuerpos PD-1/PD-L1, criterios de puntuación y puntos de corte para PD-L1.
TMB	Predictivo y Pronóstico	Tumor y sangre	2020	Tumores sólidos avanzados que han progresado tras tratamiento previo (TMB ≥ 10 mut/Mb como biomarcador para administrar terapia anti-PD1)	Secuenciación Exómica Completa	Reproducibilidad y repetibilidad.	Alto costo, tiempo de respuesta prolongado, complicación técnica y disponibilidad. Paneles NGS dirigidos
MSI/dMMR	Predictivo y Pronóstico	Tumor y sangre	2017	Tumor sólido que ha progresado tras un tratamiento previo y que no tiene opciones de tratamiento	Inmunohistoquímica	Simple, rápido, rentable, ampliamente disponible.	Demasiadas variables, difícil determinar el punto de corte, sensibilidad analítica relativamente baja y precisión.

				alternativas satisfactorias			
--	--	--	--	-----------------------------	--	--	--

Abreviaturas: PD-L1: Programada muerte-1/ligando 1, TMB: Carga mutacional tumoral, MSI: Inestabilidad de microsatélites, dMMR: Defecto de reparación de apareamiento erróneo, NGS: Secuenciación de próxima generación, mFFPE: Fijado con formalina e incluido en parafina, WES: Secuenciación Exómica Completa, FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos, NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas, TNBC: Cáncer de mama triple negativo, HNSCC: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, GEJ: Unión gastroesofágica, mut/Mb: mutaciones/megabase

Fuente: Catalano et al (10).

Biomarcadores de tejido experimental

• TILs y puntuación inmunológica

En la práctica clínica, los TILs se han sugerido como posibles biomarcadores pronósticos y terapéuticos, particularmente en el contexto de la terapia con ICI. En general, la presencia de TILs en los tumores se ha asociado con mejores resultados clínicos, aunque todos los infiltrados son potencialmente diferentes, debido a la diversidad, especificidad y función (Presti et al., 2022, citado por Catalano et al (10)). Por lo tanto, el fenotipo y la función de los TILs (p. ej., células T citotóxicas frente a células T reguladoras [Treg]) y la ubicación dentro del TME (p. ej., marginal/estroma o intra/peritumoral) son aspectos críticos que deben investigarse.

Recientemente, datos de diferentes cánceres (melanoma, colorrectal, de mama y de pulmón) han demostrado que las respuestas inmunitarias activas a menudo se ensamblan en estructuras linfoides terciarias peritumorales (TLS). Las TLS son estructuras que funcionan como mini ganglios linfáticos capaces de generar respuestas inmunitarias en sitios inflamatorios crónicos (Cipponi et al., 2012; Schadendorf et al., 2015b; Germain et al., 2014; Gu-Trantien et al., 2013; Noël et al., 2021; Sautès-Fridman et al., 2019, citados por Catalano et al (10)). Varios estudios reportan una correlación entre las TLS asociadas al cáncer (con centros germinales activos) y los resultados clínicos positivos (Gu-Trantien et al., 2013; Noël et al., 2021; Silina et al., 2018; Kroe-

ger et al., 2016, citados por Catalano et al (10)). Otros estudios en tumores tratados con ICI han encontrado una mayor densidad de TLS en pacientes respondedores en comparación con no respondedores y una asociación positiva entre TLS, células B, TILs y resultados clínicos después de la inmunoterapia (Silina et al., 2018; Kroeger et al., 2016; Petitprez et al., 2020; Cabrita et al., 2020; Helmink et al., 2020, citados por Catalano et al (10)). Un estudio reciente encontró que las estructuras linfoides terciarias maduras pueden predecir la respuesta al tratamiento con ICI en una variedad de tipos de tumores, independientemente de la expresión de PD-L1, lo que sugiere que las TLS son un posible nuevo biomarcador (Vanhersecke et al., 2021, citado por Catalano et al (10)).

Los TILs intratumorales basales se pueden caracterizar utilizando varias tecnologías, incluida la inmunohistoquímica múltiple y el perfil de expresión génica (GEP). La técnica de Inmunohistoquímica/Inmunofluorescencia Múltiple (mIHC/IF) puede visualizar múltiples proteínas en la misma sección de tejido simultáneamente y obtener las relaciones espaciales y la coexpresión celular de múltiples marcadores (Das et al., 2015, citado por Catalano et al (10)). En pacientes con melanoma metastásico y carcinoma de células de Merkel, se ha atribuido un papel predictivo de respuesta a ICI a la densidad espacial de PD1/PD-L1 medida por mIHC/IF (Johnson et al., 2018; Giraldo et al., 2018, citados por Catalano et al (10)).

- **DNA polimerasa epsilon (POLE) y Delta 1 (POLD1)**

POLE y POLD1 son genes que codifican ADN polimerasas, enzimas que desempeñan un papel clave en la replicación y reparación del ADN. Se ha demostrado que las alteraciones en estos genes aumentan el TMB en comparación con los tumores sin estas mutaciones. Por ejemplo, un estudio sobre cáncer endometrial informó un TMB promedio de 150 mut/Mb en tumores con mutaciones POLE en comparación con 10 mut/Mb en tumores sin mutaciones POLE (Church et al., 2013, citado por Catalano et al (10)). Otro estudio sobre tumores sólidos avanzados informó un TMB medio de 115 mut/Mb frente a 5,6 mut/Mb para tumores con y sin mutaciones POLE, respectivamente (Rayner et al., 2016, citado por Catalano et al (10)).

Si bien las alteraciones en estos genes pueden ser biomarcadores útiles para identificar tumores con TMB alto, es importante tener en cuenta que no todos los tumores con alteraciones en POLE o POLD1 tienen TMB alto, y viceversa. Por lo tanto, se deben considerar múltiples factores, incluidos el TMB y otras características genómicas y clínicas, al tomar decisiones sobre el tratamiento (Yarchoan et al., 2017; Russo et al., 2019; Stenzinger et al., 2014; Schrock et al., 2019, citados por Catalano et al (10)).

Inmunoterapia personalizada

La inmunoterapia personalizada se centra en analizar el perfil genético o molecular de cada paciente o su tumor, permitiendo diseñar tratamientos específicos y efectivos (11). La modificación genética de las células inmunitarias, como los linfocitos T, ha permitido crear ejércitos celulares capaces de atacar tumores con una precisión sorprendente. Además, la inmunoterapia personalizada ha mostrado ser una estrategia efectiva en enfermedades autoinmunes, donde la regulación defectuosa del sistema inmunológico provoca daño en los propios tejidos del cuerpo (12).

La terapia génica, una herramienta esencial en la inmunoterapia personalizada, ha arrojado resultados emocionantes en trastornos genéticos raros. Mediante la corrección de defectos genéticos utilizando tecnologías de edición génica como CRISPR-Cas9, los investigadores han logrado restaurar funciones celulares y tejidos afectados (12).

Beneficios de la inmunoterapia personalizada:

- **Mayor eficacia:** Los tratamientos están dirigidos a las características específicas del cáncer del paciente.
- **Menos efectos secundarios:** Al atacar únicamente las células cancerígenas, se preservan las células sanas.
- **Mejor calidad de vida:** Los pacientes pueden mantener una vida más activa y saludable durante el tratamiento.
- **Tratamiento personalizado:** La inmunoterapia adaptada a las necesidades específicas de cada paciente, incrementando las posibilidades de éxito (11).

Tipos de inmunoterapia

- Los anticuerpos monoclonales que se conocen desde hace décadas están siendo utilizados en muchos tumores como cáncer de cerebro, de mama, de pulmón, de colon, de ovario, de próstata, de estómago, linfomas. Son una de las sustancias naturales que producen los linfocitos contra proteínas específicas del tumor.
- Vacunas específicas contra virus inductores de ciertos tipos de cáncer como del virus del papiloma (que causa cáncer de genitales, ano y garganta), el de la hepatitis B (inductor del hepatocarcinoma) o en ciertos cánceres de próstata. Actúan como cualquier otra vacuna inyectando sustancias víricas que inducen la respuesta inmunológica específica con ese tipo de cáncer.

- **Inhibidores del control inmunológico.** Son los responsables de la expectación alcanzada de los últimos años gracias al conocimiento de los mecanismos moleculares que los tumores utilizan para inhibir la respuesta inmune.
- **Terapia celular.** Utilizan las células inmunológicas del propio paciente que, tras su extracción, se les prepara en laboratorio y se le devuelven activadas específicamente contra el tumor que padece. Hace unos años se utilizaban linfocitos T citotóxicos, pero en los últimos años se han preparado Linfocitos mejor activados con receptores más específicos y con mayor actividad en todo tipo de tumores (células CAR-T y próximamente CAR-NK) (13).

Futuras direcciones

El progreso en la inmunoterapia tumoral en los últimos 5 años ha sido verdaderamente notable, con varios regímenes de monoterapia y terapia combinada que demuestran un beneficio clínico impresionante en numerosas neoplasias malignas sólidas y hematológicas. La capacidad de contar con un biomarcador predictivo para seleccionar mejor a los pacientes adecuados para regímenes de tratamiento específicos y ayudar a definir el pronóstico y otros resultados importantes para el paciente es una alta prioridad en el campo. Aunque se han propuesto varios factores solubles y receptores de superficie celular en la sangre periférica y los microambientes tumorales, ninguno se ha validado completamente en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Los biomarcadores putativos de interés incluyen el número y la ubicación de las células inmunitarias que infiltran el tumor, la expresión de PD-1 y PD-L1, y los factores genómicos del huésped, como la carga mutacional y la aparición de neoantígenos. El desarrollo de biomarcadores también depende de contar con ensayos estandarizados, reproducibles y factibles que se puedan completar rápidamente con valores de corte claramente

definidos y con alta sensibilidad y especificidad. Aunque puede ser prematuro recomendar cualquiera de los biomarcadores actuales para la práctica clínica de rutina, debería haber una alta prioridad para incluir biomarcadores en el diseño de ensayos clínicos para las investigaciones en curso de los regímenes de inmunoterapia tumoral. Las estrategias de combinación y/o paneles más grandes pueden ser de especial interés para mejorar el poder predictivo de los biomarcadores contemporáneos

Conclusión

La respuesta antitumoral es un proceso complejo que involucra múltiples componentes del sistema inmunitario. Linfocitos T, B, células NK y macrófagos desempeñan roles cruciales en la identificación y eliminación de células tumorales. Sin embargo, los tumores han desarrollado mecanismos para evadir la respuesta inmune, como la expresión de moléculas inhibitoras como PD-L1.

La inmunoterapia, al bloquear estas vías de escape, ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) han demostrado ser altamente efectivos en diversos tipos de tumores. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos tratamientos.

La identificación de biomarcadores precisos es fundamental para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán más de la inmunoterapia. La expresión de PD-L1 en las células tumorales es uno de los biomarcadores más utilizados, pero existen otros como la carga mutacional tumoral (TMB), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y la presencia de linfocitos tumorales infiltrantes (TILs).

La inmunoterapia personalizada, basada en el perfil genético y molecular del tumor y del paciente, representa el futuro del tratamiento del cáncer. Esta estrategia permite seleccionar terapias más efectivas y reducir los efectos secundarios.

Bibliografía

Casasola BLB. Andamios implantables de biomateriales para la inmunoterapia del melanoma: avances y perspectivas [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2023. Available from: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000837007/3/0837007.pdf>

Eduardo Adiel LE, Ismael Camilo RN, Elianis de la Caridad FG. Cardiotoxicidad inducida por la inmunoterapia. Enfoque Multidiscip paciente oncológico. 2021;

Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity* [Internet]. 2020 Jan;52(1):17–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761319305308>

TM FK, Iturra J. Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). *Rev Cinc Biomed*. 2024;6(5):2–8.

Naranjo-Vela TK, Rosero-Freire DA. Inmunoterapia en el cáncer. *Rev Peru Ciencias la Salud* [Internet]. 2023 Oct 15;5(3). Available from: <http://revistas.udh.edu.pe/index.php/RPCS/article/view/468>

Matute M, Darnell A, Belmonte E, Muñoz S, Reig M, Rimola J. Valoración de la respuesta radiológica al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. *seram*. 2022;1(1).

Spencer KR, Wang, J. S, W A, Ganesan S, Kaufman HL, Mehnert JM. Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2016;(36):493–503.

Kim B, Kang SY, Kim KM. DNA-protein biomarkers for immunotherapy in the era of precision oncology. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2021 Jan 15;55(1):26–32. Available from: <http://jpatholm.org/journal/view.php?doi=10.4132/jptm.2020.09.23>

de las Salas B, Sánchez N, Gutiérrez L, Pérez S, Mercado V, Becerra P, et al. Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica. *Medicina (B Aires)*. 2024;46(2):372–92.

Catalano M, Iannone LF, Nesi G, Nobili S, Mini E, Roviello G. Immunotherapy-related biomarkers: Confirmations and uncertainties. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2023 Dec;192:104135. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842823002238>

Gutiérrez R. El Presente de la Inmunoterapia Personalizada [Internet]. Available from: <https://drramongutierrez.com/casos-de-exito-en-oncologia-analisis-del-dr-gutierrez-sobre-inmunoterapia-personalizada/>

Arques OG. Inmunoterapia personalizada. adaptando el tratamiento a las características individuales del paciente. *Ocrono*. 2024;7(3).

Rebollo J. Qué es la inmunoterapia y por qué es tan efectiva en el tratamiento del cáncer [Internet]. 2020. Available from: <https://www.quironsalud.com/blogs/es/cancer-ahora/inmunoterapia-tan-efectiva-tratamiento-cancer>



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

CITAR ESTE ARTICULO:

Cedeño Zavalu, V. M. ., García Villacis, Z. A. ., Navia Santos, M. A. ., & Pinargote Macías, N. I. . (2024). Inmunoterapia personalizada: Explorando nuevos biomarcadores para tratamientos inmunológicos adaptados a cada paciente. *RECIAMUC*, 8(3), 302-316. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(3\).sep.2024.302-316](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.302-316)