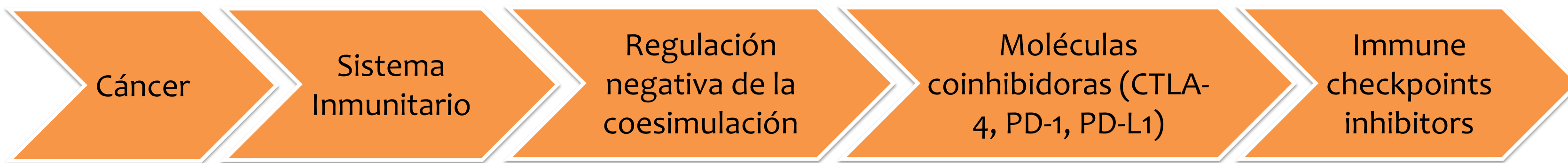




## INTRODUCCIÓN

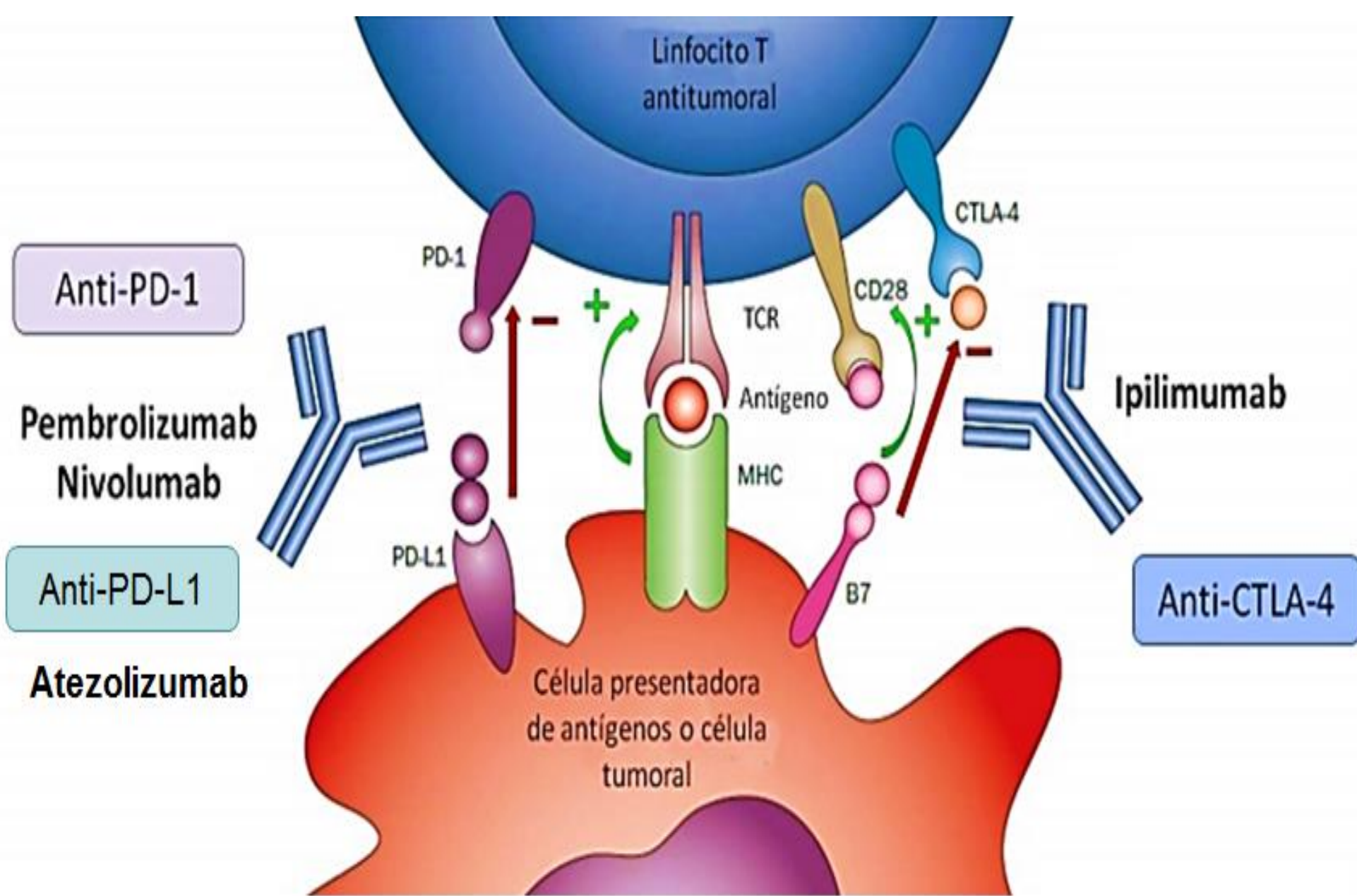


## OBJETIVOS

1. Revisar el mecanismo de activación y transducción de señales de las vías coinhibitorias en los linfocitos T.
2. Estudiar el mecanismo de acción y los aspectos clínicos de los ICI basándonos en ensayos clínicos.
3. Analizar el estado actual y futuro de la investigación sobre los ICI.

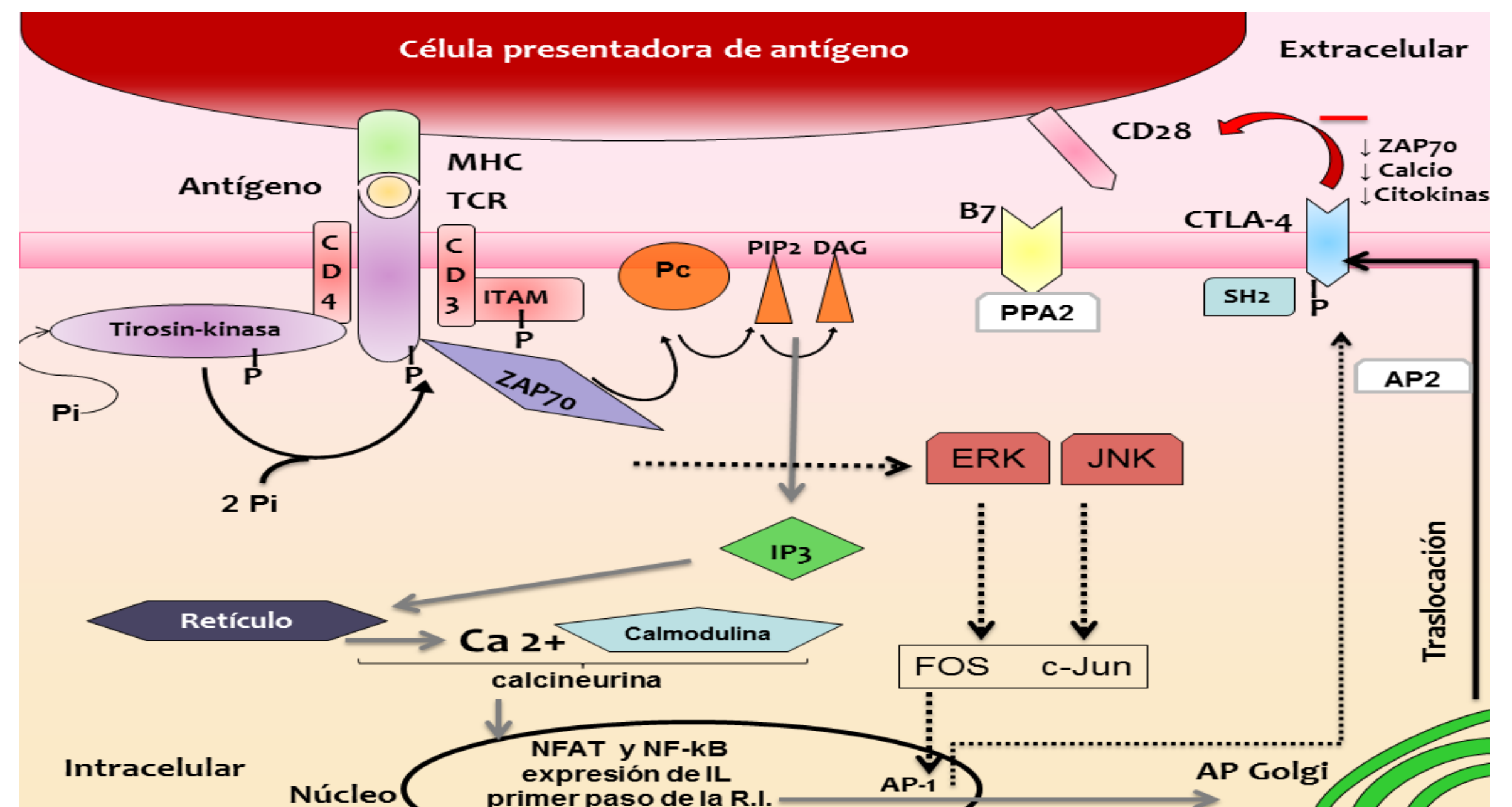
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Dianas moleculares de los inhibidores de la coestimulación.



Basado en Drake et al. *Breathing new life into immunotherapy*. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 January ; 11(1): 24-37.

### 2. Ruta de transducción de señales: mecanismo de activación de respuestas coinhibitorias producidas por las células del S.I. al interactuar con una célula tumoral.



CUARENTAL, L. Vías coinhibitorias en el linfocito T.

### 3. Inmunoterapia con ICI: terapéutica basada en casos clínicos.

ICI	DOSIS	INDICACIÓN PRINCIPAL	MECANISMO DE ACCIÓN	ESTUDIOS
<b>Ipilimumab (Yervoy®)</b>	3 mg/ kg	Melanoma irreseccable o metastásico	anti-CTLA-4	CA184024 MDX010-08 MDX010-20
<b>Pembrolizumab (Keytruda®)</b>	2 mg/kg	Melanoma irreseccable o metastásico Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 que hayan recibido quimioterapia previa *	anti-PD-1	CheckMate 066 CheckMate 037 CA209017 CA209063 CA2090003
<b>Nivolumab (Opdivo®)</b>	3 mg/kg	Tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico Carcinoma de células renales avanzado tras tto previo * CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia previa	anti-PD-1	KEYNOTE-002 KEYNOTE-006
<b>Atezolizumab (Tecentriq®). *</b>	1200 mg	Cáncer urotelial avanzado o metastásico tras quimioterápico/platino. CPNM en aquellos pacientes en progresión de la enfermedad, tras tto previo con quimioterapia/platino	anti PD-L1	Phase II POPLAR Phase III OAK

\* Medicamento o indicación aun no autorizada en España

Gráfico 1. Interrupciones del tto por RAM

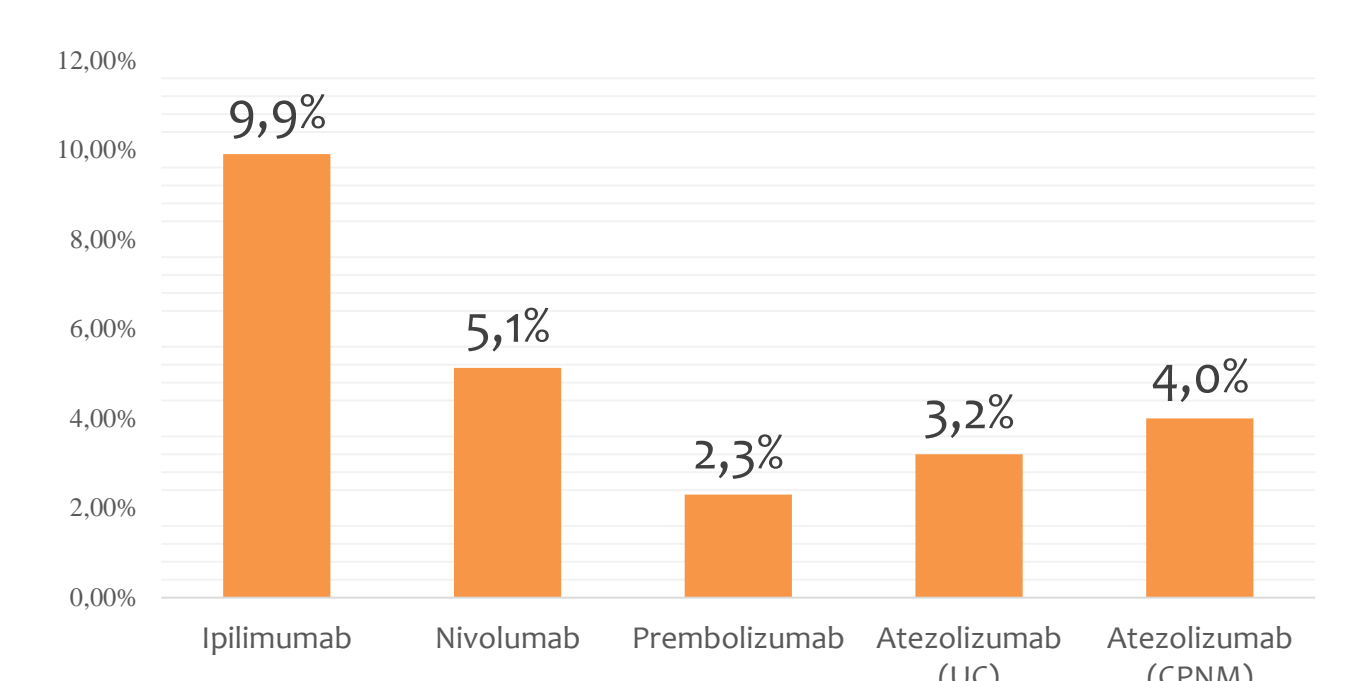
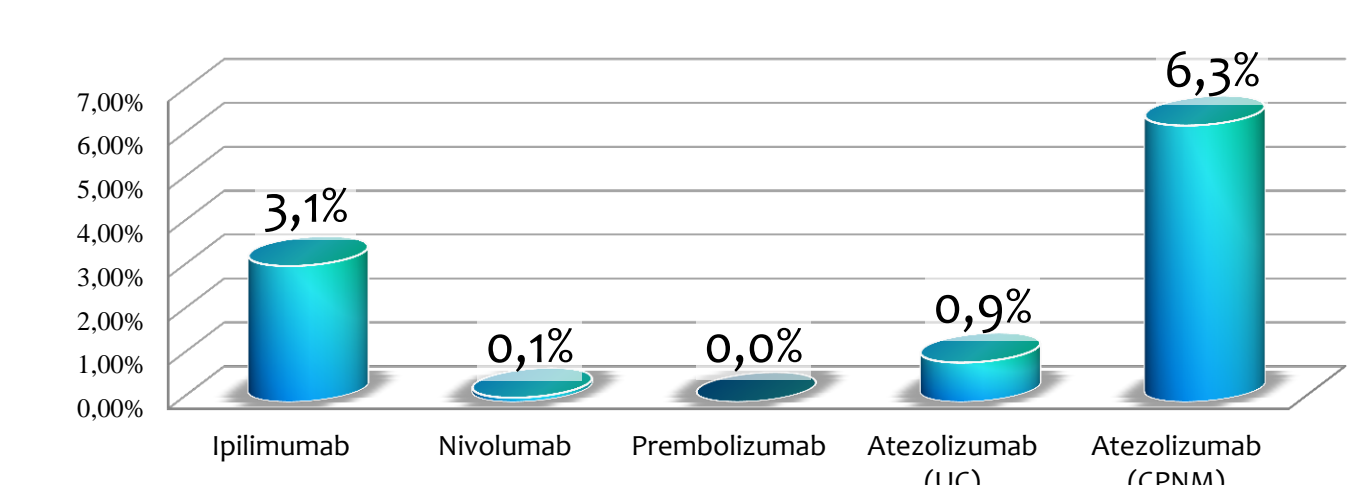
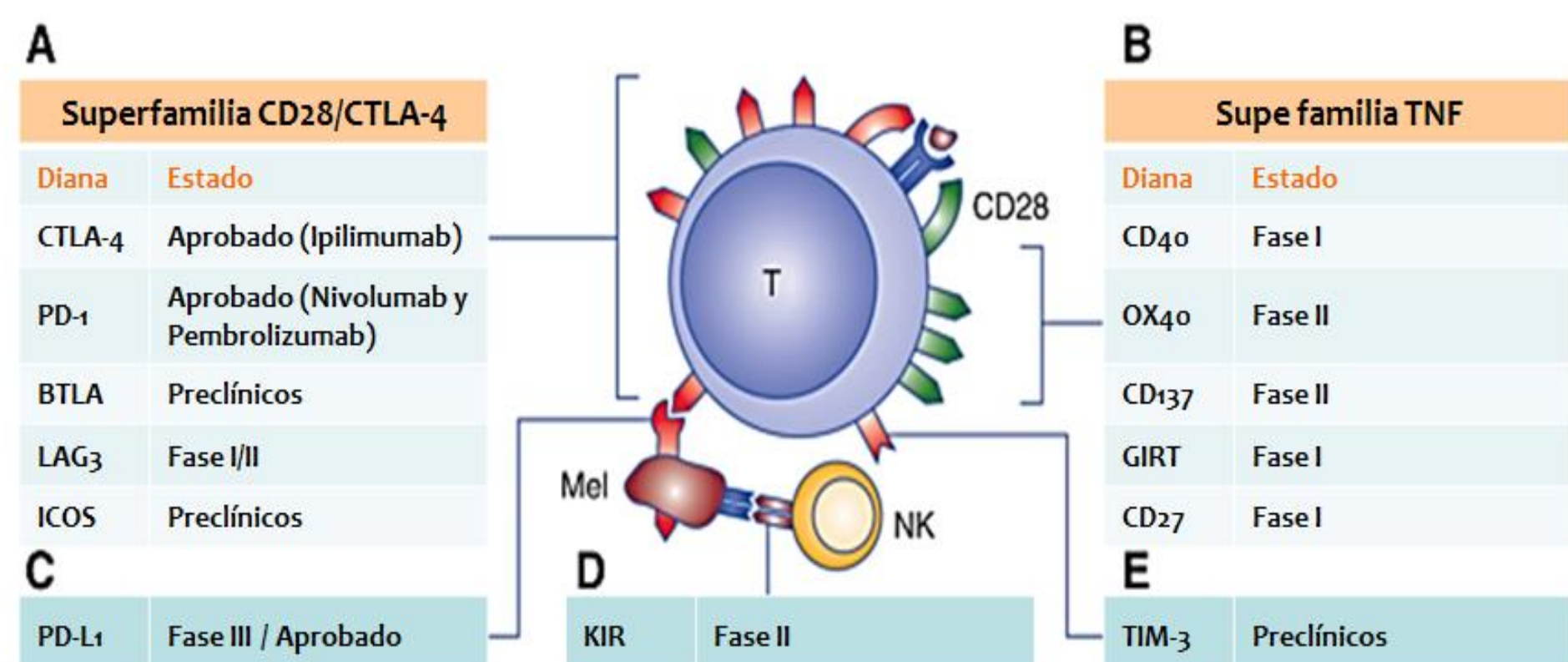


Gráfico 2. Muertes relacionadas con el tto



### 4. Futuro de los immune check points inhibitors



Futuras dianas: A) Superfamilia CD28/CTLA-4. B) Miembros de la familia TNF. C) PD-L1. D) Receptor de las NK. E) TIM-3.

Basado en NAIDOO et al. *Immune modulation for cancer therapy*. *Br J Cancer*. 2014;111(12):2214-2219.

- Terapia combinada con ICI: Ipilimumab 3mg/kg+ Nivolumab 1mg/Kg = Sinergia (estudio MDX-1106-010-002R 930036349, CA209067, CA209069 y CA209004). Tratamiento de melanoma metastásico
- Inmunofarmacogenómica: infiltrado de linfocitos para determinar la expresión de moléculas coinhibidoras y dirigir el tratamiento.
- Resistencias frente a ICI clásicos: mutaciones de las JAK o de proteínas de presentación antigénica. Sobreexpresión de TIM-3 debido a la resistencia adaptativa. Estudio de posible terapia combinada anti TIM-3 + anti PD-1 para prevención de resistencias.
- Nuevas indicaciones: c. urotelial, c. colon, c. estómago, sarcoma tejidos blandos...

## CONCLUSIONES

1. La inmunoterapia basada en el uso de ICI es un área terapéutica esencial en el tratamiento del cáncer, siendo estos anticuerpos monoclonales los encargados de modular las vías coinhibitorias.
2. Mecanismo: primer contacto célula-célula, donde CPA o células tumorales interactúan mediante sus receptores de membrana con los LT. CTLA-4 es una molécula inhibitoria regulada por complejas rutas intracelulares donde intervienen residuos tirosina, NFAT y factores como PPA2 y AP-1 y AP-2 sobre los que aún hay que investigar. También se debe elucidar la regulación intracelular de PD-1 y PD-L1.
3. La terapéutica y los ensayos clínicos hasta ahora realizados, indican la superioridad en eficacia y seguridad de los anti PD-1 como Nivolumab y Pembrolizumab frente a Ipilimumab.
4. Nuevas dianas : anti-PD-L1, LAG3, TIM-3, etc. Sobre las que se esperan menores resistencias y una mayor seguridad y especificidad. Personalización del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NIRSCHL CJ, DRAKE CG. **Molecular Pathways: Co-Expression of Immune Checkpoint Molecules: Signaling Pathways and Implications for Cancer Immunotherapy**. *Clinical Cancer Research*. 4917-4924.
2. PARDOLL DM. **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy**. 2012;12(April).
3. RUDD C. **The reverse stop-signal model for CTLA4 function**. *Nature Review Immunology*. 2008;8(2):153-160.
4. SCOTT AM, WOLCHOK JD, OLD LJ. **Antibody therapy of cancer**. *Nature Review Cancer*. 2012;12(April):278-287.
5. Informes de posicionamiento terapéutico y Fichas Técnicas obtenidas de la A.E.M.P.S., E.M.A. y F.D.A.

\* El resto de bibliografía (43 referencias) queda recogida en la memoria.