

PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES PD-1 Y CTLA-4 EN CÁNCER CERVICOUTERINO

Armenta-Castro E.R.^{1*}, Navarro-López R.A.^{1**}

¹Posgrado en Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Edificio FCQ-10, Ciudad Universitaria, San Manuel, Puebla, Puebla, México. C. P. 72570.

*ORCID ID: 0000-0003-1782-6274,

erick.armenta03@gmail.com

**ORCID ID: 0000-0001-9903-024X,

renenavarrolopez@gmail.com

Armenta-Castro & Navarro-López, Participación de los receptores PD-1 y CTLA-4 en cáncer cervicouterino

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2018, 3 (12): 1- 15.

Recibido: 31 agosto 2018.

Aceptado: 14 septiembre 2018.



RESUMEN

El cáncer cervicouterino es uno de los tipos de cáncer más prevalentes a nivel mundial. La mayor prevalencia existe en países en vías de desarrollo, incluyendo México. A pesar de la existencia de métodos de detección, muchos casos son diagnosticados en estadios avanzados y actualmente solo existen tratamientos inespecíficos como cirugía y radioterapia, lo que hace necesario encontrar estrategias para combatir la enfermedad de forma específica. En la progresión del cáncer existen diversas alteraciones en la función de los linfocitos T citotóxicos, las principales células responsables de la eliminación de células tumorales. Muchas de estas alteraciones están relacionadas a la presencia del Virus del Papiloma Humano y sus oncoproteínas E6 y E7, que participan en la evasión de la respuesta inmunitaria. Otros mecanismos inmunomoduladores en el cáncer son la sobreexpresión de PD-L1/2 en células tumorales, ligando de PD-1, y de CTLA-4 en los linfocitos T. En la presente revisión se abordan estos mecanismos en cáncer, y especialmente en cáncer cervicouterino, así como las opciones terapéuticas que se conocen hasta el momento ante ambos blancos.

Palabras Clave: Cáncer cervicouterino, CTLA-4, Inmunoterapia, PD-1, PD-L1/2

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most prevalent cancers worldwide. The highest prevalence exists in developing countries, including Mexico. Despite the existence of detection methods, many cases are diagnosed in advanced stages and currently there are only nonspecific treatments such as surgery and radiotherapy, which requires finding strategies to combat the disease in a specific way. In the evolution of cancer there are various alterations in the function of cytotoxic T lymphocytes, the main cells responsible for the elimination of tumor cells. Many of these alterations are related to the presence of the Human Papilloma Virus and its oncoproteins E6 and E7, which participate in the evasion of the immune response. Other immunomodulatory mechanisms in cancer are the overexpression of PD-L1 / 2 in tumor cells, ligand of PD-1, and CTLA-4 in T lymphocytes. In the present review we discuss these mechanisms in cancer, and especially in cervical cancer, as well as the therapeutic options that are known so far.

Keywords: Cervical cancer, CTLA-4, Immunotherapy, PD-1, PD-L1/2

INTRODUCCIÓN

Cáncer cervicouterino

El cáncer es considerado una de las enfermedades actuales con mayor morbilidad y mortalidad. Los originados en el tracto reproductivo son los más de mayor incidencia, donde se incluye el cáncer cervical, carcinoma de cérvix o cáncer

cervicouterino (CaCu) [1]. El CaCu se inicia una transformación a nivel celular en el cérvix, el cual constituye la parte inferior del útero y tiene forma de cilindro corto y ancho. El epitelio que cubre el cérvix es escamoso y estratificado, el cual sufre cambios continuos. En la región cercana a la lámina basal normalmente ocurre una proliferación celular, las células van a estar siendo desplazadas hacia el lumen cervical conforme van madurando, eventualmente desprendiéndose [2-4]. Este mecanismo puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de carcinoma de cérvix cuando este inicia por infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH).

El carcinoma en el cérvix se clasifica, según su origen, en carcinoma escamoso de cérvix y adenocarcinoma. Se habla de carcinoma escamoso cuando la transformación celular ocurre en células escamosas o del exocérvix y se estima que hasta un 80% de los casos de CaCu son de este tipo [5]. El adenocarcinoma ocurre cuando la transformación inicia en células glandulares productoras de la mucosa cervical; aunque se estima que producen más del 10% de los casos de CaCu, con el tiempo han aumentado las cifras de pacientes que lo padecen. Estos se originan con frecuencia en la zona de transformación (unión de exocérvix y endocérvix), y es uno de los más agresivos [4]. El carcinoma adenoescamoso es un tipo poco común del CaCu, en el cual se producen tumores en el cérvix que poseen ambos tipos celulares. Aproximadamente del 5 al 6% de los carcinomas de cérvix son de este tipo. A pesar de las

Prevalencia y detección

El cáncer cervical es uno de los tipos de cáncer más prevalentes a nivel mundial. Durante el primer semestre de esta año se han registrado, a nivel mundial, más de medio millón de nuevos casos, ocupando así el cuarto lugar en cáncer de mujeres (equivalente al 6.6% de los tipos de cáncer en mujeres). A pesar de la gran cantidad de casos de, la mayor prevalencia existe en países en vías de desarrollo, y el 90% de las muertes por ocurren en estos países [1]. El escaso acceso a pruebas de tamizaje eficaces y una detección de la enfermedad en estadios avanzados son los factores directamente involucrados en la alta incidencia. En México, el CaCu ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad por cáncer en mujeres [10].

Existen diversas pruebas para detección oportuna del CaCu, tales como citología convencional con tinción Papanicolaou (o prueba de Papanicolaou) o citología en base líquida, inspección visual tras la aplicación de ácido acético, y pruebas de detección o genotipificación de VPH de alto riesgo. Normalmente se realizan en mujeres aparentemente sanas con el fin de detectar lesiones precancerosas o cancerosas, pudiéndose detectar a su vez etapas iniciales de una lesión [1, 11]. A pesar de contarse con estas pruebas, se han detectado numerosos casos donde reportan falsos negativos [12], siendo perjudicial para las pacientes años después de la realización de la prueba, pudiendo desarrollar estadios avanzados de CaCu.

diferencias entre estos tipos de CaCu, las pacientes reciben el mismo tratamiento para cualquiera de los casos [6].

Los tumores causados por carcinomas escamosos pueden ser clasificados citológica y histológicamente. La clasificación citológica indica el grado de lesión en bajo grado (LSIL) o alto grado de lesión intraepitelial (HSIL). En una LSIL se pueden observar lesiones citológicas leves, mientras que en una HSIL las lesiones citológicas son más severas [7]. La clasificación histológica se basa en Neoplasia Intraepitelial Cervical [CIN] según el grado en el que las células escamosas del epitelio se reemplazan por células basales: CIN-1, cuando la displasia es leve; CIN-2, en displasias moderadas; y CIN-3, observado en displasias severas e inclusive carcinoma invasivo. Debido a la dificultad que existe en muchos casos para diferenciar CIN-2 de CIN-3, esta se ha manejado en los últimos años por patólogos como CIN-2/3 [8].

A la fecha se han descrito diferentes factores de riesgo para desarrollar CaCu. Muchas de ellas están relacionadas a un estado inmunitario deficiente y a la actividad sexual, tales como: tabaquismo, mala alimentación, encontrarse en edades entre 25 y 64, multiparidad, uso prolongado de anticonceptivos orales, inicio de la vida sexual a temprana edad y sin protección, contraer infecciones de transmisión sexual donde principalmente se incluye al VPH, considerado como el principal agente etiológico, o simplemente por predisposición genética [1, 9].

Metástasis

Cuando la HSIL no es diagnosticada o tratada, se puede dar la progresión del cáncer a un estado invasivo, afectando a tejidos más profundos del cérvix y a otros tejidos del cuerpo principalmente a ganglios linfáticos locales, pulmones, hígado, vejiga, vagina y recto [13-18]. La Secretaría de Salud en México clasifica la metástasis en cáncer cervicouterino en tres niveles [19]:

- **Cáncer in situ:** de acuerdo con la definición de la OMS, es una lesión en la que todo el epitelio o la mayor parte de él muestra el aspecto celular de carcinoma. No hay invasión del estroma subyacente.
- **Cáncer microinvasor:** invasión del estroma cervical con una medida máxima de profundidad de 5 mm y una extensión horizontal máxima de 7 mm.
- **Cáncer invasor:** cualquiera de las etapas de carcinoma invasivo, desde aquellos diagnosticados solo por microscopio, hasta las lesiones de gran magnitud con invasión al estroma, extensión a todo el órgano, órganos adyacentes y propagación a órganos distantes.

La primera señal de metástasis e invasión es la presencia de las células derivadas del tumor maligno de cérvix en los ganglios linfáticos locales, por lo que la obtención de una biopsia o la extracción de estos son de utilidad para el estudio y diagnóstico por patología y citología del estado metastásico [19-21].

VPH: el principal agente etiológico

Los VPH pertenecen a la familia Papillomaviridae, donde las que se encuentran en el género Alphapapillomavirus pueden infectar la zona anogenital, incluyendo cérvix [22]. Según su potencial oncogénico, se clasifican en VPH de alto riesgo y de bajo riesgo. El 99% de los casos de CaCu son causados por VPH de alto riesgo, a su vez los genotipos virales VPH-16 y VPH-18 causan alrededor del 70% de los tumores [23].

El genoma general del virus se divide en tres regiones: una región larga de control (LCR), la cual no contiene ningún marco de lectura abierto pero está conformada por el origen de replicación de ADN así como elementos importantes para el control de la transcripción; la región de expresión temprana, la cual codifica para proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras (E1-E7); y una región de expresión tardía, que codifica para las proteínas L1 y L2 que forman la cápside viral [22, 24].

Las proteínas virales de la región de expresión temprana, principalmente E6 y E7, han sido implicadas en la evasión de la respuesta inmune [25, 26]. Por ejemplo, estas son capaces de unirse a componentes de las vías de señalización de interferón (IFN), donde el IFN- α e IFN- β jugarían un papel antiviral, antiproliferativo, antiangiogénico e inmunoestimulador [27].

El CaCu asociado a VPH se desarrolla por la infección persistente e incontrolada con un genotipo de alto riesgo y por la falla del sistema inmune de montar una respuesta fuerte y

específica por los Th1 y Tc contra este agente infeccioso [28-31], la falta migración de linfocitos Th al nicho tumoral y la alta filtración de Treg al tumor [31-33].

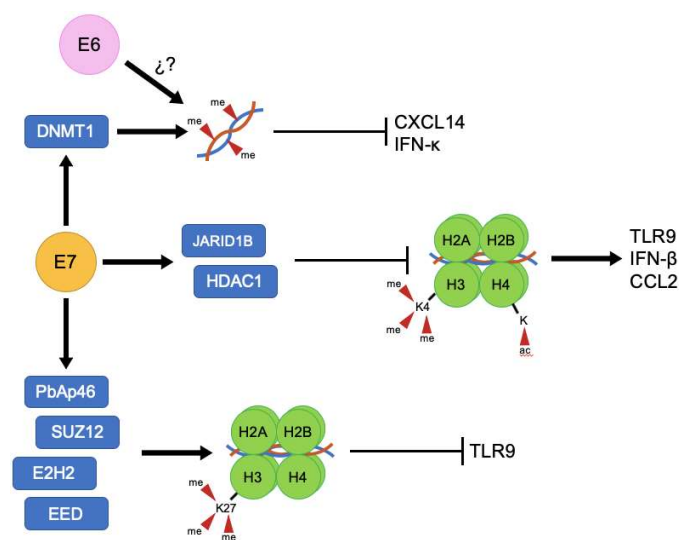
Evasión tumoral de la respuesta inmune

En el CaCu se utilizan la etapa clínica y el estado de metástasis en los nódulos linfáticos locales como los predictores más certeros de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, otros factores han demostrado ser de utilidad tales como el tamaño del tumor, la profundidad de la infiltración celular y la vaso-invasión [32, 34]. Las oncoproteínas E6 y E7 son requeridas por el VPH para mantener la patogenicidad (Figura 1), y en el infiltrado tumoral se ha encontrado la presencia de linfocitos Th y Tc capaces de reconocer estas proteínas [32, 34-36], por lo que el desarrollo del cáncer cervical asociado a un genotipo de alto riesgo de VPH se asocia con una falla en montar la respuesta específica por los linfocitos T [33].

Figura 1. Vías de inmunomodulación por las proteínas E6 y E7 del VPH. La inmunomodulación por las proteínas E7 y E6 juega un papel clave en la evasión de la respuesta inmune en las infecciones por el VPH, logrando la progresión de la infección y, posteriormente, el posible desarrollo de CaCU. E6 y E7 al interactuar con la DNMT1, se favorece la actividad de la enzima para hipermetilación de ADN en promotores de genes de CXCL14 e IFN- κ , causando desactivación transcripcional. Se favorece la inactivación transcripcional de TLR9, IFN- β y CCL2 al interferir E7 con las enzimas JARID1B y HDAC1 que catalizan la desmetilación en H3K4me3 y desacetilación de histonas, relacionadas a inactivación de transcripción; a su vez, la transcripción de TLR9 se ve afectada por aumento en la modificación H3K27me3 relacionada con inactivación transcripcional. Modificado de Westrich JA y cols., (2017) [34].

Una característica importante del cáncer en general es la acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas, lo cual lleva a la expresión de nuevas moléculas conocidas como neoantígenos que pueden ser reconocidas por el sistema inmune [37]. A pesar de que es claro que existe una respuesta inmune frente al desarrollo de cáncer, esta tiende a ser inefectiva por el desarrollo de estrategias de supervivencia y reprogramación por procesos mediados por el tumor, resultando en supresión inmunológica, inducción de tolerancia y disfunción de la señalización de activación de los linfocitos T [38, 39].

Uno de los mecanismos más estudiados de la evasión a la respuesta inmune del cáncer son los llamados *checkpoints*, que son puntos de regulación del sistema inmune tras su activación por un antígeno [40-42]. PD-L1/2 y CTLA-4 son dos moléculas *checkpoint* presentes en la patología del carcinoma de cérvix [43-47]. A continuación se



hace una recopilación de los aspectos inmunológicos y moleculares más relevantes de la participación de estos ligandos en el CaCu.

Ligandos PD-L1/2 se unen a PD-1 de las células T

Durante la respuesta inmune antitumoral, la activación y la tolerancia de los linfocitos T son procesos altamente regulados que se ejecutan por el efecto coordinado y orquestado por un modelo de dos señales. La primera señal es la presentación del antígeno unido a las moléculas de MHC expresadas en las CPA (Células Presentadoras de Antígenos) al linfocito T; y la segunda señal está dada por proteínas de la familia B7 y otras moléculas coestimuladoras provenientes de las CPA [38].

Dentro de la familia de las proteínas B7 se ha descrito que las moléculas PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC) tienen un papel de reguladoras negativas [38, 48-50], y se ha encontrado que su expresión es abundante en tejidos periféricos, en células tumorales, estromales [31, 51] y de forma importante en la superficie de células T, células B, DC (células dendríticas), macrófagos y NK (natural killer) [43-44, 52-54].

La acción de las proteínas PD-L1/2 es por su interacción con el receptor PD-1 (Programmed cell death protein 1; CD279), un factor importante expresado de forma normal en los linfocitos T activados para promover su inmunosupresión [44], inhibiendo diferentes tipos de respuestas contra patógenos, tumores y autoantígenos [38, 55]. Al contacto del receptor PD-1 con cualquiera de sus dos ligandos PD-L1/2 se activan señales

inmunoreguladoras negativas, resultando en una disminución de la respuesta efectora y generando tolerancia por los linfocitos T; y a la desregulación de las DC disminuyendo la producción de IL-12 e incrementando la citocina inmunosupresiva IL-10 [31, 51-52].

Aquellas células tumorales que expresan PD-L1/2 logran evadir la respuesta inmune por, al menos, seis mecanismos diferentes: 1) induciendo apoptosis, 2) anergia o 3) agotamiento de las células T, 4) creando una protección contra la lisis celular, 5) incrementando la producción de IL-10 y 6) promoviendo la supresión por los Tr [38] (Figura 2).

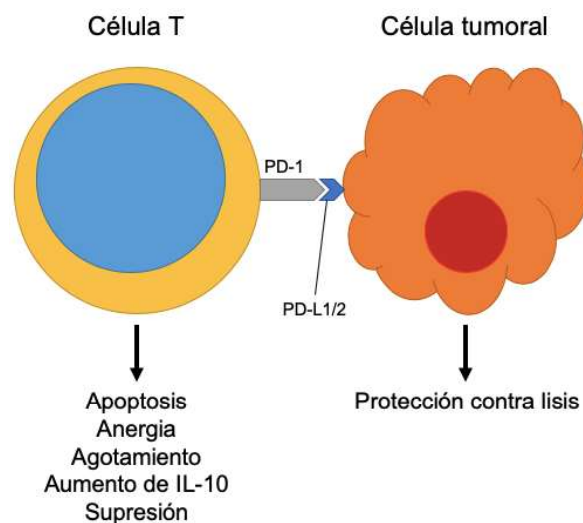


Figura 2. Efectos de la expresión de PD-L1/2 sobre las células T PD-1+.

En los últimos 10 años se ha encontrado la importante participación de PD-L1/2 en la evolución y permanencia del cáncer, por lo que se han comenzado a desarrollar estrategias terapéuticas por la inhibición de la interacción con su receptor

utilizando anticuerpos bloqueadores (Tabla 1), que de momento han demostrado potenciar la respuesta de las células T in vitro y en estudios preclínicos [46, 47].

En diferentes tipos de cáncer se han aprovechado a PD-L1/2 como una buena herramienta pronóstica de la evolución de la enfermedad al encontrarse que, con una alta presencia en el tumor de células T sobre expresando el receptor PD-1 y la expresión de los ligandos PD-L1/2 en las células transformadas, se relacionan con un mal pronóstico [56-60]. Sin embargo, esta relación no se ha podido demostrar en el cáncer cervicouterino [31], por lo que futuros estudios son necesarios con una mayor población de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad.

La expresión de CTLA-4 inhibe la actividad de los linfocitos T

Durante la presentación de antígeno de las CPA a los linfocitos Tc, además del reconocimiento del antígeno por el TCR (Receptor de células T, por sus siglas en inglés) de los CD8+ presentado por el MHC (Complejo Principal de Histocompatibilidad, por sus siglas en inglés) clase I de las CPA, se requieren de señales co-estimuladoras para la activación de estos Tc. Ligandos como CD-80 (B7-1) y CD-86 (B7-2) suelen ser expresados en membrana de los CPA; la interacción de los CD86/80 con CD28, presente en CTL, resultan ser estas señales co-estimuladoras para su activación [61]. Tanto CD28 como CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) están implicados en activación de vías de señalización, como la

producción de IL-2 estimulada por la interacción con CD28; causando el efecto opuesto con la unión a CTLA-4 [62] (Figura 3).

El receptor CTLA-4 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que en condiciones normales se encuentra expresado en linfocitos T activados [64]. Su función es básicamente transmitir señales inhibitorias a linfocitos T, a manera de regular la homeostasis y tolerancia inmunológica periférica mediante este mecanismo. También se conoce que es un homólogo de CD28 al competir por los ligandos CD86/80 [65] y, al llevarse a cabo la interacción CD86/80, se inhibe la actividad de linfocitos T (Figura 3). Aunque el mecanismo no está comprendido completamente se ha demostrado que después de la misma interacción, CTLA-4 reduce la producción de IL-2, los niveles de ciclina D3 y de las cdk4 y 6 (quinasas dependientes de ciclina, por sus siglas en inglés), repercutiendo en la inhibición de la expansión de células T [66, 67]. Engelhardt y col., mediante la utilización de un modelo de ratón transgénico que expresa de manera constitutiva a CTLA-4 en células Th y Tc, demostraron que la sobreexpresión de CTLA-4 causa una inhibición de activación de estas células. Además de comprobar que el mecanismo por el cual se lleva a cabo la inactivación es dependiente de CD28-B7, al haber una competencia en la unión de los ligandos de la familia B7 entre CD28 y CTLA-4 [68].

Desregulaciones en la expresión de CTLA-4 también han sido reportadas en diferentes tipos de

cáncer. Por ejemplo, Salvi S y col. evaluaron la expresión de CTLA-4 para determinar la relevancia como un posible factor pronóstico en cáncer de pulmón, dichos ensayos realizados por inmunohistoquímicas de muestras de pulmón. Según sus resultados existe una relación entre la expresión de CTLA-4 con el pronóstico de la enfermedad, pudiéndose utilizar como biomarcador; esto fue comprobado al analizar los niveles de β -catenina y Ki67, los cuales fueron propuestos como factor pronóstico para este tipo de cáncer [69]. Además de la función en inactivación causado por CTLA-4, Chen X y col. encontraron que en cáncer de mama positivas a sobreexpresión de CTLA-4 existe una supresión en la maduración y función de células dendríticas junto con la disminución de HLA-DR, CD38 y moléculas coestimuladoras como CD40, CD80 y CD86 [70]. Desde hace algunos años, se ha implementado el bloqueo del receptor CTLA-4 utilizando anticuerpos específicos demostrando que existe un efecto en la activación de los Tc para actividad antitumoral. Asimismo, se ha visto una reducción en tumores [40, 50, 71]. Sin embargo, este efecto no se ha observado en todos los tipos de cáncer: en adenocarcinoma ductal pancreático se ha demostrado que hay una resistencia a inmunoterapias relacionadas a células T [72-73]; esto debido a que el bloqueo por anticuerpos puede estimular infiltración de linfocitos Th e incrementando el tamaño de los tumores originados [74].

En el caso del CaCu, los estudios experimentales que se han realizado en su mayoría son en búsqueda de variantes genéticas en el gen de CTLA-4 para hacer una asociación con la susceptibilidad de la enfermedad, puesto que esto se ha realizado en otros tipos de cáncer como el de mama pero no en CaCu [75-76]. Diversos grupos de investigación realizaron un meta-análisis para realizar la asociación de polimorfismos, que a su vez se ha relacionado con enfermedades autoinmunes y susceptibilidad a otras malignidades [77-78]. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se han encontrado en regiones promotoras del gen CTLA-4 como en: +49 A/G, -318 C/T, CT60 G/A [78-79] y rs5742909 [80]. Por otro lado, Su y col. evaluaron si existe una relación entre SNP del gen CTLA-4 y CaCu originado por el VPH, encontrando que en -318 C/T había una significancia más alta en pacientes de Taiwán que eran positivos a VPH-16 [81].

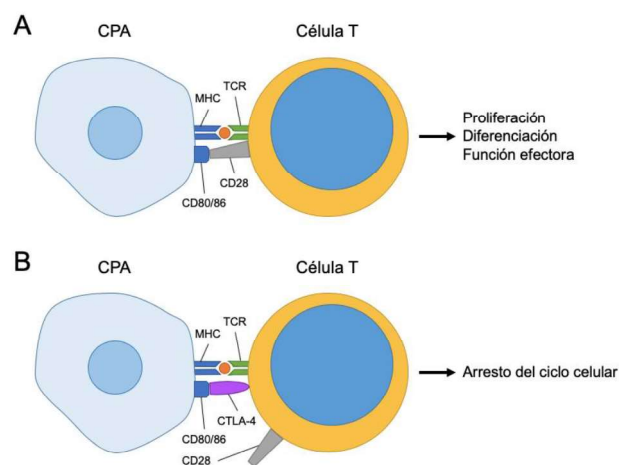


Figura 3. Destino de linfocito T durante la presentación de antígeno y señales co-estimuladoras del tipo CD28-CD80/86 y CTLA-4 -CD80/86. a) Reconocimiento simultáneo del complejo MHC-antígeno por TCR, y CD80/86 por el receptor co-

estimuladorio CD28, causando efecto en proliferación celular, diferenciación y función efectora. b) Efecto de la sobreexpresión de CTLA-4 en linfocitos T y su interacción con CD80/86, causando arresto del ciclo celular e inactivación de los mismos. Modificado de Alegre y col. [63].

Perspectivas de PD-1 y CTLA-4 como blancos terapéuticos

A este momento se utilizan estrategias como cirugía, terapias de radiación, quimioterapias y combinación de estas como tratamiento estándar para las pacientes con CaCu. El futuro de la medicina apunta al desarrollo de terapias inmunodirigidas, y actualmente se están realizando diversos proyectos de investigación donde se busca la utilización de anticuerpos específicos para bloquear, entre otros receptores, a PD-1 o PD-L1/2 o a CTLA-4 (Tabla 1). Un ejemplo de ello es la utilización de Ipilimumab, que consta de anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4. Aunque aún se encuentran en fase I/II, se demuestra un alto valor para la terapia [82].

CONCLUSIONES

El CaCu es un problema de salud pública en México que debe ser atendido. A pesar de que actualmente hay campañas de concientización para la detección temprana de infecciones por VPH con potencial oncogénico, muchos de los casos son detectados en estadios avanzados, poniendo en riesgo la vida de las pacientes. Debido a las desventajas que muchas veces se presentan en los métodos convencionales para tratar a pacientes con CaCu, es necesario proponer nuevas estrategias para su

erradicación, encontrándose las inmunoterapias como opciones viables y que, a diferencia de otros tratamientos convencionales como radioterapia o quimioterapia, son tratamientos dirigidos lo que supone una eliminación más efectiva de las células tumorales y una mejor calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento.

Tabla 1 Estudios de terapias inmunodirigidas contra PD-1 o CTLA-4 actualmente en fase clínica. Información consultada en la base de datos mundial de estudios clínicos Clinical Trials al 5 Noviembre de 2018 (83).

ID	Descripción del estudio	Fase	Patrocinadores
NCT03518606	Combinación de Durvalumab y Tremelimumab para inhibir PD-L1 y CTLA-4, respectivamente. Se utiliza en conjunto con Vinorelbine oral metronómico, en pacientes con tumores sólidos avanzados.	1/2	UNICANCER, National Cancer Institute, Francia AstraZeneca Pierre Fabre Laboratories
NCT01693783	Tratamiento para pacientes en metástasis o cáncer de cérvix relacionado a recurrente infección con VPH.	2	National Cancer Institute
NCT01975831	MEDI4736 o Durvalumab es un inhibidor de PD-L1. Se combina con Tremelimumab que inhibe CTLA-4.	1	Ludwig Institute for Cancer Research, MedImmune LLC, Cancer Research Institute
NCT01711515	Uso de quimioradioterapia con inhibidor de CTLA-4, en pacientes con CaCu en estadios IB2-IIB o IIB-IVA	1	National Cancer Institute
NCT03508570	Nivolumab es un inhibidor de PD-L1 que se utiliza junto con Ipilimumab. Utilizado en pacientes con cáncer ginecológicos.	1	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute, Bristol-Myers Quibb
NCT03220009	En pacientes con alto riesgo de melanoma mucosal	2	National Cancer Institute
NCT03144466	Uso de pembrolizumab, un anticuerpo anti-PD-1 en conjunto con braquiterapia, radioterapia y quimioterapia.	1	Royal Marsden NHS Foundation Trust Merck Sharp & Dohme Corp., National Institute for Health Research,
NCT03104699	AGEN2034: anticuerpo anti-PD-1	1/2	Agenus Inc.
NCT02257528	Se prueba el anticuerpo Nivolumab anti-PD-1	2	National Cancer Institute
NCT03635567	Pembrolizumab junto con diferentes agentes de radioterapia	3	Merck Sharp & Dohme Corp.
NCT03454451	Administración de CPI-006 (anticuerpo anti-CD73) solo, o en combinación con CPI-444 (anti-receptor de adenosina-A2A) o con pembrolizumab.	1	Corvus Pharmaceuticals, Inc.
NCT03427411	Administración del anticuerpo anti-PD-1 con doble acción al también bloquear el receptor de TGF-β	2	National Cancer Institute Julius Y Strauss, M.D.

El estudio de PD-1, CTLA-4 y sus ligandos ha sido de interés en los últimos años, y han sido propuestos como blancos terapéuticos en diversos tipos de cáncer. A este momento, y a lo que hemos podido encontrar, poco se ha hablado de la participación de estos dos receptores en CaCu y de las consecuencias de esta alteración, sin embargo han logrado convertirse en un punto de interés para el desarrollo de inmunoterapias dirigidas hacia estos dos mecanismos.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de este trabajo declaramos no tener conflictos de interés de ningún tipo.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos a CONACYT por su apoyo al formar parte de su Programa de becas nacionales y al Posgrado en Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), donde actualmente estudiamos la maestría. Finalmente extendemos un agradecimiento especial al Dr. Martín Pérez Santos del Centro Universitario de Vinculación y Transferencia de Tecnología de la BUAP por sus cátedras en el tema de inmunología.

BIBLIOGRAFÍA

[1] WHO. World Health Organization. Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/> (Accessed on: October, 2018).

[2] Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. Gray's Anatomy for Students E-Book. Elsevier Health Sciences; 2009 Apr 4.

[3] Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2007.

[4] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890-907.

[5] Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous cell carcinoma. International journal of cancer. 2000 May 1;86(3):429-35.

[6] Cancer Research UK. Cervical cancer: types and grades. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/stages-types-grades/types-and-grades> (Accessed on: October 14, 2018).

[7] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Jama. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.

[8] Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011 Oct 1;25(5):605-15.

[9] Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. Journal of Infection. 2013 Mar 1;66(3):207-17.

[10] Cancer Today-International Agency for Research on Cancer. Available at:

<https://gco.iarc.fr/> (Accessed on: November 24, 2018).

[11] Egede J, Ajah L, Ibekwe P, et al. Comparison of the Accuracy of Papanicolaou Test Cytology, Visual Inspection With Acetic Acid, and Visual Inspection With Lugol Iodine in Screening for Cervical Neoplasia in Southeast Nigeria. *Journal of Global Oncology*. 2018 Feb 28;4:1-9.

[12] Suzuki K, Furuhashi M, Kawamura T, et al. Comparing Papanicolaou test results obtained during pregnancy and post partum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017 Apr 1;43(4):705-9.

[13] Morrow CP, Shingleton HM, Austin JM, et al. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy?: A report from the presidential panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecologic Oncology*. 1980 Aug 1;10(1):105-10.

[14] Berek JS, Hacker NF, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstetrics and gynecology*. 1985 Jan;65(1):46-52.

[15] Sundfør K, Lyng H, Rofstad EK. Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *British Journal of Cancer*. 1998 Sep;78(6):822.

[16] Nakagami K, Takahashi T, Sugitani K, et al. Uterine cervix metastasis from rectal carcinoma: a

case report and a review of the literature. *Japanese journal of clinical oncology*. 1999 Dec 1;29(12):640-2.

[17] Airley R, Loncaster J, Davidson S, et al. Glucose transporter glut-1 expression correlates with tumor hypoxia and predicts metastasis-free survival in advanced carcinoma of the cervix. *Clinical cancer research*. 2001 Apr 1;7(4):928-34.

[18] AlArifi M, Riaz K, Tunio MA, Asiri MA. Uterine cervix metastasis as an initial manifestation of metastatic renal cell carcinoma: a case report and review of literature. *J Nucl Med Radiat Ther S*. 2012;6:2.

[19] de Salud SD. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSA2-1994, PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DE CÁNCER DEL CUELLO DEL ÚTERO Y DE LA MAMA EN LA ATENCIÓN PRIMARIA.

[20] Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology*. 2001 Mar;218(3):776-82.

[21] Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *The oncologist*. 2002 Aug 1;7(4):342-7.

[22] Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Revista chilena de infectología*. 2007 Jun;24(3):209-14.

[23] Chacón J, Mateos ML, Sanz I, et al. Genotipos de virus del papiloma humano más frecuentes en mujeres con citología cervicovaginal alterada utilizando técnicas de captura de híbridos y reacción en cadena de la polimerasa. *Clínica e*

Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2006 Jun 1;33(3):97-101.

[24] Fields B, Knipe D, Howley P. Fields virology. 6th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia 2013.

[25] Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus transcription. The papillomaviruses. Edited by Garcea RL, DiMaio D. Springer. 2007 Aug 19:109-44.

[26] Sen P, Ganguly P, Ganguly N. Modulation of DNA methylation by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer. Oncology letters. 2018 Jan 1;15(1):11-22.

[27] Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine. 2006 Mar 30;24:S16-22.

[28] Nakagawa M, Stites DP, Patel S, et al. Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens. The Journal of infectious diseases. 2000 Aug 1;182(2):595-8.

[29] Welters MJ, de Jong A, van den Eeden SJ, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6-specific memory t-Helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. Cancer research. 2003 Feb 1;63(3):636-41.

[30] de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. Cancer research. 2004 Aug 1;64(15):5449-55.

[31] Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients

with cervical carcinoma. Clinical Cancer Research. 2009 Oct 15;15(20):6341-7.

[32] Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, Kwappenberg KM, et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. Cancer research. 2007 Jan 1;67(1):354-61.

[33] Van der Burg SH, Piersma SJ, de Jong A, et al. Association of cervical cancer with the presence of CD4+ regulatory T cells specific for human papillomavirus antigens. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007 Jul 17;104(29):12087-92.

[34] Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. Virus research. 2017 Mar 2;231:21-33.

[35] Höhn H, Pilch H, Günzel S, et al. CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes in cervical cancer recognize HLA-DR-restricted peptides provided by human papillomavirus-E7. The Journal of Immunology. 1999 Nov 15;163(10):5715-22.

[36] Höhn H, Pilch H, Günzel S, et al. Human papillomavirus type 33 E7 peptides presented by HLA-DR* 0402 to tumor-infiltrating T cells in cervical cancer. Journal of virology. 2000 Jul 15;74(14):6632-6.

[37] Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science. 2006 Oct 13;314(5797):268-74.

[38] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Immunology*. 2008 Jun;8(6):467.

[39] Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Dec 20;29(36):4828.

[40] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271(5256):1734-6.

[41] Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

[42] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

[43] Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nature medicine*. 1999 Dec;5(12):1365.

[44] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2000 Oct 2;192(7):1027-34.

[45] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature medicine*. 2002 Aug;8(8):793.

[46] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-

tumor immunity. *Current opinion in immunology*. 2012 Apr 1;24(2):207-12.

[47] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 28;366(26):2443-54.

[48] Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nature Reviews Immunology*. 2002 Feb;2(2):116.

[49] Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004 May;4(5):336.

[50] Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006 Jan 1;90:297-339.

[51] Keir, ME, Butte, MJ, Freeman GJ, & Sharpe A. H. (2008). PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 26, 677-704.

[52] Curiel TJ, Wei S, Dong H, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nature medicine*. 2003 May;9(5):562.

[53] Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *Journal of Immunology*. 2003 Feb 1;170(3):1257-66.

[54] 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 Mar 15;105(6):2428-35.

- [55] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006 Feb;439(7077):682.
- [56] Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clinical cancer research*. 2005 Apr 15;11(8):2947-53.
- [57] Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer research*. 2006 Apr 1;66(7):3381-5.
- [58] Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia*. 2006 Mar 1;8(3):190-8.
- [59] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 Feb 27;104(9):3360-5.
- [60] Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer research*. 2013 Jan 1;73(1):128-38.
- [61] Reyes-Botella C, Montes MJ, Vallecillo-Capilla MF, et al. Expression of molecules involved in antigen presentation and T cell activation (HLA-DR, CD80, CD86, CD44 and CD54) by cultured human osteoblasts. *Journal of Periodontology*. 2000 Apr 1;71(4):614-7.
- [62] Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunological reviews*. 2009 May;229(1):12-26.
- [63] Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology*. 2001 Dec;1(3):220.
- [64] Grohmann U, Orabona C, Fallarino F et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nature immunology*. 2002 Nov;3(11):1097.
- [65] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *Journal of Experimental Medicine*. 1995 Aug 1;182(2):459-65.
- [66] Brunner MC, Chambers CA, Chan FK, et al. CTLA-4-mediated inhibition of early events of T cell proliferation. *Journal of Immunology*. 1999 May 15;162(10):5813-20.
- [67] Greenwald RJ, Boussiotis VA, Liorbach RB, et al. CTLA-4 regulates induction of anergy in vivo. *Immunity*. 2001 Feb 1;14(2):145-55.
- [68] Engelhardt JJ, Sullivan TJ, Allison JP. CTLA-4 overexpression inhibits T cell responses through a CD28-B7-dependent mechanism. *The Journal of Immunology*. 2006 Jul 15;177(2):1052-61.
- [69] Salvi S, Fontana V, Boccardo S, et al. Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012 Sep 1;61(9):1463-72.

- [70] Chen X, Shao Q, Hao S, et al. CTLA-4 positive breast cancer cells suppress dendritic cells maturation and function. *Oncotarget*. 2017 Feb 21;8(8):13703.
- [71] Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nature reviews cancer*. 2012 Apr;12(4):278.
- [72] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce antitumor activity in solid malignancies. *Cancer immunology research*. 2014 Feb 1;2(2):112-20.
- [73] Beatty GL, O'hara M. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of solid tumors: defining the challenges and next steps. *Pharmacology & therapeutics*. 2016 Oct 1;166:30-9.
- [74] Bengsch F, Knoblock DM, Liu A, et al. CTLA-4/CD80 pathway regulates T cell infiltration into pancreatic cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2017 Dec 1;66(12):1609-17.
- [75] Li H, Zhou YF, Guo HY, et al. Association between CTLA-4 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2011 Sep;33(9):681-4.
- [76] Zhang X, Zhang L, Tian C, et al. Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014 May 1;121(6):664-73.
- [77] Rahimifar S, Erfani N, Sarraf Z, Ghaderi A. ctla-4 gene variations may influence cervical cancer susceptibility. *Gynecologic oncology*. 2010 Oct 1;119(1):136-9.
- [78] Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The association between cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and cervical cancer. *Tumor Biology*. 2014 Apr 1;35(4):2893-903.
- [79] Xiong YH, He L, Fei J. Genetic variations in cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and susceptibility to cervical cancer. *International immunopharmacology*. 2014 Jan 1;18(1):71-6.
- [80] Xu HB, Yang H, Liu T, Chen H. Association of CTLA4 gene polymorphism (rs5742909) with cervical cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014 Feb 1;35(2):1605-8.
- [81] Su TH, Chang TY, Lee YJ, et al. CTLA-4 gene and susceptibility to human papillomavirus-16-associated cervical squamous cell carcinoma in Taiwanese women. *Carcinogenesis*. 2007 Mar 6;28(6):1237-40.
- [82] De Felice F, Marchetti C, Palaia I, et al. Immune check-point in cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.
- [83] US National Institutes of Health. Available at: <http://clinicaltrials.gov/> (Accessed on: Noviembre 5, 2018).