Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H.
ISSN-0188-137X

Facultad de Medicina

Versión electrónica en http://tab.facmed.unam.mx

MENSAJE BIOQUÍMICO

Mens. Bioquim. 43 (2019) 73-83

TAB

Memoria del 46.º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Inmunoterapia antitumoral e ingeniería de tejidos.

Immunotherapy against and tissue engineering.

Piñón-Zárate, G[1*]; Cárdenas-Monroy, Ch[1]; Jarquín-Yáñez, K[1]; Hernández-Téllez, B[1]; Herrera-Enríquez, M[1] y Castell-Rodríguez, A[1].

1. Laboratorio de Inmunoterapia e Ingeniería de Tejidos, Facultad de Medicina, UNAM.

* Correspondencia. Laboratorio de Inmunoterapia e Ingeniería de Tejidos, Facultad de Medicina, UNAM.
. Av. Universidad 3000 Col. Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX, CP 04510, Tel. +52 (55) 5623-2192, gabrielapinon@unam.mx

Resumen

La inmunoterapia contra el cáncer se basa en el uso de moléculas o células del sistema inmune para la eliminación de las células tumorales y entre las opciones que se han empleado en este tipo de terapia destaca el uso de antígenos tumorales, ligandos de TLRs, citocinas, terapia adoptiva de linfocitos T, células dendríticas y anticuerpos. Así, el éxito de las diferentes terapias dependerá de varios factores intrínsecos como el grado de avance de la enfermedad, la presencia de un ambiente inmune tolerogénico, el grado de maduración o activación de los linfocitos y/o de las células dendríticas, la vida media de las moléculas empleadas, entre otros. En el caso de la inmunoterapia se ha tenido un éxito relativo, sin embargo y gracias a los múltiples ensayos realizados, se conoce cuales son las alternativas de inmunoterapia más favorables. Con el fin de perfeccionar estas alternativas, en los últimos años se han usado estrategias que se basan en la ingeniería de tejidos, como el uso de andamios, células y factores de crecimiento con el fin de alcanzar un microambiente cercano al de un tejido específico. En el caso del uso de andamios, la inmunoterapia los ha adoptado utilizando materiales sintéticos y naturales que ayudan a que las moléculas empleadas puedan liberarse de forma mínima, no se degraden, permitan la migración y la activación del sistema inmune mediante la interacción de las células con los efectores. Haciendo uso de andamios en diversos proyectos, se ha observado hasta un 100% de sobrevida en ratones con cáncer inducido, permitiendo inducir la migración de macrófagos,

Abstract

Immunotherapy against cancer is based on the use of molecules or cells of the immune system for the elimination of tumor cells. The options used in immunotherapy are multiple, highlighting the usage of tumor antigens, ligands of TLRs, cytokines, antibodies and adoptive therapy of T lymphocytes and dendritic cells. The success of the therapies depends on several factors, such as the degree of disease progression, the presence of a tolerogenic immune environment, the degree of maturation or activation of the lymphocytes or dendritic cells, the half-life of the molecules used, etc. Thus, immunotherapy has had relative success, although to date, and thanks to the multiple tests carried out, it is known which the most successful immunotherapy alternatives are. To improve these alternatives, in recent years immunotherapy treatments has been adopted tissue engineering strategies, such as scaffolds, cells and growth factors that usually are used to mimic the microenvironment of a tissue. Immunotherapy has adopted the use of scaffolds fabricated with synthetic and natural materials can protect the molecules against degradation and allow the migration and activation of the immune system cells. The use of scaffolds has help to induced 100% survival in mice with induced cancer, thanks to the fact that the scaffolds mainly induce the migration of macrophages, dendritic cells and lymphocytes, which can be activated in the scaffold and migrate to the lymphoid organs or to the tumor stroma. In summary, this manuscript summarizes the alternatives that have been used in immunotherapy against cancer and how

células dendríticas y linfocitos, los cuales pueden ser activados en el andamio y así migrar a los órganos linfoides en el caso de los macrófagos y las células dendríticas, o al estroma tumoral en el caso de los linfocitos. En este trabajo se resumen las alternativas que han sido empleadas en la inmunoterapia contra el cáncer y como se han ido perfeccionando mediante la ingeniería de tejidos.

Palabras clave: Inmunoterapia, biomateriales, cáncer, andamios, células dendríticas

they have been perfected thanks to tissue engineering strategies.

Key words: Immunotherapy, biomaterials, cancer, scaffolds, dendritic cells.

Antecedentes

El cáncer es un conjunto de padecimientos que comparte la proliferación descontrolada de una determinada extirpe celular y los tratamientos para convatirlo pueden ser desde la cirugía hasta la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, el éxito de cura es limitado ya que depende del grado de avance de la enfermedad de las diferentes poblaciones de células tumorales, del desarrollo de un microambiente tolerogénico caracterizado por los altos niveles de linfocitos T reguladores, así como de las células dendríticas (CDs) inmaduras o tolerogénicas que impidan la activación de linfocitos T efectores, capaces de aniquilar a las células tumorales. En breve, la respuesta inmune antitumoral da inicio cuando las células tumorales liberan al espacio extracelular antígenos tumorales que son reconocidos por células presentadoras de antígenos (APCs) como las CDs o los macrófagos. Estas células darán inicio con la expresión de moléculas coestimulatorias y la producción de citocinas como IL-12, IL-15 o TNFα para que posteriormente las APCs viajen a los ganglios linfáticos donde activarán linfocitos T CD4 y CD8 específicos del tumor (Fig. 1). Eventualmente, los linfocitos T CD8 citotóxicos y los NK aniquilarán a las células tumorales mediante la liberación de perforinas y granzimas o mediante la unión de las moléculas FAS/FASL. De tal manera que la inmunoterapia actualmente es un tratamiento alternativo para el cáncer que se basa en la activación del sistema inmune, principalmente con los linfocitos T CD8, que son las principales células involucradas en la eliminación de células tumorales (Fig. 1).

Para que se lleven a cabo las respuestas inmunológicas específicas y exitosas se requieren de varios puntos: a) antígenos tumorales para que la respuesta sea específica, b) activación de células presentadoras de antígenos que produzcan citocinas como IL-12 e IL-15 que ayuden a exacerbar la respuesta inmunológica y c) la activación de células citotóxicas como los linfocitos T CD8 y las células NK. Para este tipo de respuestas se han empleado antígenos tumorales, inmunomoduladores, como ligandos de TLRs, células tumorales lisadas, transferencia adoptiva de linfocitos T o CDs, anticuerpos y citocinas; siendo los más utilizados los inmunomoduladores y los antígenos tumorales. El éxito de la inmunoterapia dependerá de varios factores como el estado de salud del paciente, el grado de avance de la enfermedad, la degradación de moléculas, insuficientes moléculas adyuvantes o antígenos, dosis insuficiente de células, deficiencia en la migración de linfocitos T CD8 al estroma tumoral, entre otros, por lo que es importante el uso de diversas estrategias de inmunoterapia para que haya regresión tumoral [1,2,3].

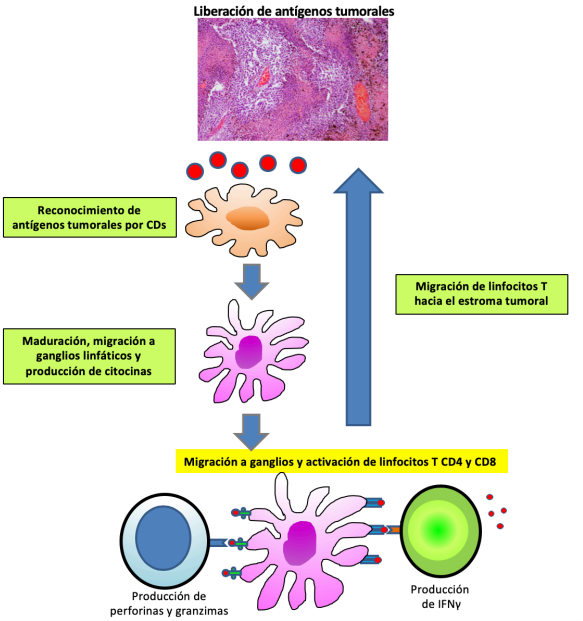

Figura 1. Respuesta inmune antitumoral. En el estroma tumoral se pueden encontrar células muertas que son reconocidas por APCs que inducen su maduración y migración hacia tejidos linfoides secundarios donde activan a linfocitos T capaces de eliminar células tumorales.

En la actualidad se pretende perfeccionar las estrategias de inmunoterapia para hacer más efectiva la respuesta inmunológica, por lo que ahora se ha

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

tratado de unir a la inmunoterapia con herramientas de la ingeniería de tejidos en las que se utilizan biomateriales, factores de crecimiento y células para inducir la diferenciación y activación de células específicas de algún tejido con el fin de tratar de restablecer su homeostasis.

La ingeniería de tejidos ha tratado de formar y en otras ocasiones sanar diversos tipos de tejido como el óseo, el cartilaginoso o el conjuntivo. Los biomateriales son la herramienta más común para la fabricación de andamios que se usan en la inmunoterapia para insertar células, citocinas, inmunomoduladores, anticuerpos, entre otros, de manera que el andamio pueda ayudar a la preservación de las moléculas, y promover la activación y migración de los leucocitos. Con base en este punto, se ha observado que el uso de los andamios puede exacerbar la respuesta antitumoral desarrollada, e incluso en algunos ensayos experimentales se ha constatado el 100% de sobrevida después del tratamiento. En conclusión, el uso de las herramientas de la ingeniería de tejidos pueden ser una excelente alternativa para ser empleada en la inmunoterapia.

A continuación, se da una breve explicación de las distintas estrategias de inmunoterapia existentes y luego como estas han sido adoptadas en la ingeniería de tejidos.

Inmunoterapia y antígenos tumorales

Una de las primeras estrategias de la inmunoterapia corresponde a la búsqueda de marcadores tumorales específicos, es decir, a moléculas con baja o nula expresión en tejidos sanos, pero con alta expresión en células tumorales, así se ha logrado la descripción y caracterización de numerosos y diversos antígenos tumorales como los asociados a tumores (AAT), que pueden ser específicos para algunos tipos de neoplasias o bien, compartidos por distintos tipos de células cancerosas. Otro tipo de antígenos tumorales son aquellos que se expresan tanto en tejidos embrionarios y germinales como en las células tumorales, por ejemplo, la familia de proteínas MAGE y la proteína NY-ESO que se expresan en tejido testicular, en células de melanoma, cáncer de vejiga, hígado, cerebro, próstata, ovario, piel y tiroides [1, 4].

En un principio los antígenos tumorales se utilizaron para desarrollar vacunas que contenían la proteína completa o sólo a alguno de sus epítopos; sin embargo, el desarrollo de una respuesta inmune tolerogénica era frecuente y sólo en algunas ocasiones se constataba una regresión tumoral. Así, pacientes con melanoma que fueron vacunados con el antígeno tumoral gp-100, no mostraron regresión tumoral a pesar de desarrollar una respuesta antitumoral antígeno específica [5], ocurriendo lo mismo en otro estudio en el que los pacientes fueron inoculados con los antígenos de melanoma MAGE, MART-1 o tirosina [6].

Otros ejemplos de antígenos tumorales utilizados en la inmunoterapia son gp70/p15E [7,8], antígeno carcinoembrionario (CEA) [9], antígeno de membrana prostático (PMSA) [19], survivina [11], MUC-1 [12], HER2/neu [13], entre otros (Fig. 2).

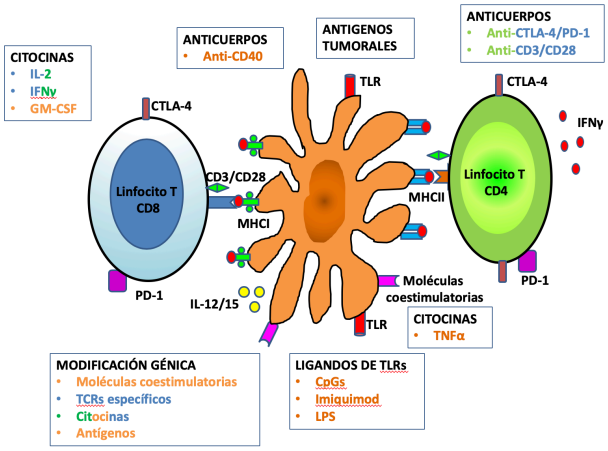

Figura 2. Estrategias de inmunoterapia antitumoral. Las estrategias de inmunoterapia antitumoral están enfocadas principalmente en la activación de APCs y de linfocitos T, con el fin de inducir respuestas inmunológicas capaces de eliminar a las células tumorales. Pueden emplearse citocinas, anticuerpos, antígenos tumorales o moléculas como ligandos de TLRs para inducir la activación de APCs y linfocitos. Asimismo, las APCs y los linfocitos pueden modificarse genéticamente para inducir su activación, expresar antígenos o receptores antitumorales específicos.

Inmunoterapia y células tumorales lisadas

Otra estrategia que se ha utilizado para obtener mayores cantidades de antígenos tumorales consiste en emplear células de tumor muertas [14, 15]. Las células tumorales pueden ser reconocidas y fagocitadas por CDs y macrófagos mediante el reconocimiento de sus receptores específicos como la integrina aVb5, CD36 o por medio del receptor de fosfatidil serina [16]; mientras que las células necróticas se reconocen por CD91, TLR-2 y TLR4 [16,17]. Así, las CDs pueden presentar antígenos por medio de moléculas Clase I y mediante una presentación cruzada activar a los linfocitos T CD8+. El haplotipo por medio del cual son presentados los antígenos es independiente a la respuesta, por lo que

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

este tipo de vacuna puede ser aplicada a cualquier paciente [18].

El empleo de células tumorales muertas ha tenido resultados contrastantes de acuerdo con las moléculas liberadas al espacio extracelular. Se ha demostrado que tanto en la necrosis como en la apoptosis se liberan moléculas tales como las proteínas de choque térmico, calreticulina y ácido úrico, las cuales están directamente implicadas con la maduración de CDs y en la secreción de citocinas proinflamatorias [15,18,19]. Por otro lado, algunos estudios indican que la maduración de CDs con cuerpos apoptóticos inducen el desarrollo de una respuesta inmunológica tolerogénica, caracterizada por el incremento en el número de linfocitos T regs y producción de IL-10 [20, 21]. En contrataste, se han obtenido respuestas inmunológicas antitumorales exitosas al emplear células tumorales que sufrieron un determinado tipo de apoptosis llamado: apoptosis inmunogénica inducida por radiación o antraciclinas. Este tipo de muerte está implicada en la expresión de calreticulina y HSP en los primeros estadios de muerte, mientras que en la apoptosis tardía se expresa una proteína denominada HMGB1, molécula reconocida por TLR4. La expresión de estas moléculas induce la maduración y migración de CDs, las cuales a su vez promueven una respuesta inmune antitumoral efectiva [17,22], tal y como se demostró en un estudio en donde se utilizaron células de mieloma irradiadas, las cuales indujeron presentación cruzada por parte de las CDs y una mayor lisis de células tumorales provocada por linfocitos T activados por CDs madurados con antígenos tumorales [23]. Las vacunas desarrolladas mediante esta estrategia han promovido una respuesta antitumoral contra el melanoma, cáncer renal, carcinoma paratiroideo y cáncer de mama [24]. Igualmente se ha demostrado que este tipo de vacunas pueden inducir la activación de células T CD4 y CD8 específicas del tumor; como lo demostró un estudio con trece pacientes con melanoma, en donde tres mostraron regresión tumoral y uno mostró aumento en los niveles de IFNγ [25]. Por lo tanto, es importante conocer qué tipo de apoptosis se induce en las células tumorales para que se lleve a cabo una exitosa respuesta inmune antitumoral.

Inmunoterapia basada en células dendríticas

Desde hace aproximadamente una década las CDs se han utilizado en la inmunoterapia contra distintas variedades de cáncer, las CDs más utilizadas se obtienen de cultivos de médula ósea o por medio de monocitos de sangre periférica [26]. Las vacunas con CDs no sólo inducen el aumento en el número de células T antígeno específicas presentes en las lesiones tumorales, sino también promueven la activación de otro tipo de células involucradas en la respuesta inmune como las células NK, implicadas en la inmuno-vigilancia contra las células tumorales [27, 28].

Las CDs han sido cargadas con uno o varios antígenos tumorales; por ejemplo, en un estudio en pacientes con melanoma se administraron CDs cargadas con varios péptidos específicos de melanoma (gp100 y tirosinasa) y se obtuvo un éxito de regresión del 11% [29]; mientras que en otro estudio, en el que se utilizaron los mismos antígenos junto con KLH (*key hole hemocyanin*), el 57% de las personas que recibieron la terapia mostraron estabilidad en la enfermedad (sin crecimiento tumoral) y sólo el 4 % mostró regresión tumoral completa [30]. El éxito de las vacunas con CDs maduradas con proteínas o péptidos tumorales ha sido moderado ya que el éxito de regresión tumoral no ha sido mayor al 20% debido a que no es muy alta la proliferación de linfocitos T específicos para los péptidos presentados. A pesar de ello, se ha demostrado que esa pequeña diferencia puede ayudar a la regresión tumoral [31]. En la actualidad, este tipo de vacuna se aplica en conjunto con otras terapias para aumentar la respuesta inmune antitumoral (Fig. 2), además de que es necesario que dicha aplicación se realice en pacientes con estadio I y II de desarrollo tumoral para poder obtener un mayor éxito. Desafortunadamente, la mayoría de los tratamientos con CDs son aplicados a personas con estadios III y IV de la enfermedad debido a una detección tardía de las lesiones cancerosas [24, 32]. Un ejemplo de lo anterior es la vacuna *Sipuleucel T*, la cual ha sido aceptada por la FDA para ser aplicada en pacientes con cáncer de próstata. Esta vacuna se basa en el uso de monocitos del paciente que posteriormente son incubados con GM-CSF y más tarde son cargados con fosfatasa prostática. La vacuna *Sipuleucel T* no sólo ha inducido la migración de linfocitos T específicos al tumor en la próstata, sino que también una mayor sobrevivencia en los pacientes que la recibieron en comparación a los que recibieron el placebo [33,34].

Adyuvantes e Inmunomoduladores empleados en la Inmunoterapia

Los adyuvantes se definen como compuestos que pueden aumentar y/o modular la inmunogenicidad intrínseca de un antígeno (Fig. 2). El uso de un adyuvante se requiere debido a que las vacunas que actualmente se utilizan poseen baja inmunogenicidad, por lo tanto, es necesario el uso de

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

adyuvantes o inmunomoduladores que induzcan la activación del sistema inmune, incluso con una menor concentración de antígenos. En ocasiones el término adyuvante es usado como sinónimo de inmunoestimulante, no obstante, los inmunoestimulantes son conocidos por ser una sola molécula con propiedades inmunomoduladoras, mientras que los adyuvantes son un conjunto de moléculas con distintas propiedades, funciones y actividades, incluidos el de acarrear o depositar antígenos e incluso el de inmunomodular al sistema inmune. En la actualidad, es muy importante la búsqueda de inmunoestimuladores que puedan ser seguros y que posean propiedades sinérgicas para inducir la respuesta inmune deseada [35].

La respuesta inmune está mediada por la activación de linfocitos T después de la presentación de antígenos regulada por macrófagos o CDs para que después se obtengan linfocitos T CD4 activados que puedan liberar citocinas que modulen la actividad de los linfocitos T CD8 y B y así mismo, puedan desarrollarse las respuestas tipo Th1 o Th2. Para poder modular la respuesta inmune, es necesario que el adyuvante o el inmunoestimulador actúen en la activación de las células presentadoras de antígenos [36]. Para que se lleve a cabo una respuesta Th, es necesaria la presencia de las tres señales en las células presentadoras de antígenos ya que los adyuvantes pueden actuar en alguna de las tres señales para poder modular la respuesta inmune. Algunas moléculas agonistas de TLRs pueden ser considerados como los adyuvantes de tipo A, los cuales actúan en la señal 0 y de forma indirecta en la señal 2, al inducir la activación de células presentadoras de antígeno e inducir la secreción de IL-12 o IL-15 (Fig. 2). Además, los agonistas de TLR pueden actuar sobre la señal 1 favoreciendo la presentación de antígenos administrados. Los adyuvantes que tienen como blanco a las células presentadoras de antígeno y pueden inducir una mejora en la captación de antígenos se les conoce como los adyuvantes de tipo B actuando en la señal 1, ya que su efecto está implicado en el mejoramiento de la presentación de antígenos a linfocitos T. Los liposomas, las microesferas y algunas emulsiones se encuentran en esta categoría.

En algunas ocasiones la señal 1 no es suficiente por lo que es recomendable administrar una molécula inmunomoduladora para inducir una respuesta inmunológica óptima. A este tipo de moléculas se les conoce como adyuvantes tipo C y están involucrados en mejorar directamente la señal 2. Es importante mencionar que estos compuestos deben ser utilizados con precaución (Fig. 2) [35].

Los adyuvantes pueden tener diferentes propiedades, algunos pueden acarrear o depositar antígenos, otros son inmunoestimuladores y acarreadores, mientras que algunos son considerados solo como inmunoestimuladores. Las sales de aluminio, las emulsiones y los complejos inmunoestimulantes (ISCOMs), son conocidos por ser acarreadores e inmunoestimulantes que pueden inducir una respuesta celular mediada por linfocitos T CD8 o mediada por anticuerpos [37]. En contraste, los liposomas y las micropartículas son acarreadores inertes que pueden ser utilizados para depositar inmunoestimulantes como los ligandos de PRRs o ligandos de TLRs, los cuales dependiendo de su naturaleza son capaces de inducir el desarrollo de una respuesta Th1 o Th2, asimismo; pueden ser utilizados para transportar antígenos y cargar a células presentadoras de antígeno [38]. Los TLRs pueden encontrarse en un gran número de células como granulocitos, linfocitos y CDs; en estas últimas los agonistas de TLRs inducen el aumento en la expresión de moléculas coestimulatorias así como la liberación de citocinas pro-inflamatorias. Por lo tanto, en diversos tipos de cáncer se han utilizado moléculas reconocidas por TLRs para inducir no sólo la activación de CDs sino la de otros tipos de células relacionadas con la respuesta inmune [32,39].

Algunos agonistas son CpGs bacterianos y oligonucleótidos, los cuales son agonistas de TLR9; lipopeptidos que son ligandos de TLR2; así como imidazoquinolinas que son ligandos de TLR7/TLR8 (Fig. 2) [40, 41]. Hay múltiples ensayos en los que han sido empleados los ligandos de TLRs. Por ejemplo, en el caso de cáncer de próstata, se han usado vacunas de CDs derivadas de médula ósea transfectadas con adenovirus que expresan al antígeno sérico prostático (PSA) y cultivadas en presencia de CpG, el cual es un ligando de TLRs. Lo anterior indujo un aumento en la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8 contra el tumor, por lo tanto, la adición de CpG ayudó a la presentación antigénica de los péptidos tumorales, lo que a su vez pudo inducir una respuesta específica antitumoral [32], y en otro estudio se utilizó LPS para inducir un aumento en la activación de las CDs, en el cual personas enfermas con carcinoma fueron vacunadas con CDs pulsadas con Her2 y activadas con LPS. En este caso se observó regresión tumoral y una respuesta específica a Her2 mediada por linfocitos T [43]. Con lo que se ha descrito, se puede inferir que los ligandos de TLRs son una alternativa importante para ser utilizados en las vacunas en contra del cáncer; no obstante, es importante elegir perfectamente el agonista candidato a utilizar en la terapia dado que existen reportes de vacunas que no

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

han aportado resultados satisfactorios en pacientes; como es el caso de la administración de ácido poliriboinosinico-poliribocitidilico junto con CDs [39]. Asimismo, se sabe que los ligandos de TLR2 inducen la formación de Tregs; de tal forma que este tipo de ligando no debe ser utilizado durante el tratamiento con inmunoterapia contra el cáncer [21]. También ha sido posible el uso de otros agonistas de TLRs que han mostrado resultados prometedores, como es el caso de imiquimod, que es reconocido por TLR-7 y el MLP que es reconocido por TLR-4 [44].

Otros tipos de inmunoterapia

En la actualidad se están utilizando diversas estrategias terapéuticas que se relacionan con el uso de anticuerpos. Existen anticuerpos implicados en la regulación de la respuesta de los linfocitos T mediante la inactivación de moléculas inhibitorias como el CTLA-4, el anti-GITR en los linfocitos T y el PD-L1 en las CDs, lo cual puede reestablecer la función de las células T (Fig. 2) [28,45,46]. Por otro lado, se han empleado anticuerpos que impiden el crecimiento tumoral y metastasis mediante el bloqueo de factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Hoy en día se están utilizando en personas con cáncer renal y con resultados satisfactorios, medicamentos que inhiben al factor de crecimiento VEGF en conjunto con la terapia de CDs [34]. Para inducir una respuesta antígeno específica, se han utilizado anticuerpos para poder cargar a las CDs de forma específica. El anticuerpo que reconoce a CD205 ayuda a que un determinado antígeno sea fagocitado por células CD205+, no obstante en el estado basal esta herramienta causa tolerancia por lo que en necesario el uso de otros anticuerpos como anti-CD40 o ligandos de TLRs para inducir una respuesta inmunológica antitumoral exitosa (Fig. 2) [47].

Por otro lado, también se ha estudiado el efecto de algunas moléculas para mejorar la actividad de las APC por medio del uso de agonistas de TLRs tales como: ácidos nucléicos (CpG), Imiquimod, LPS, Lípido A Monofosforil, BCG, entre otros, con resultados satisfactorios [41]. Asimismo, se ha utilizado la terapia génica para exacerbar la respuesta inmunológica contra el tumor, así; de esta forma se han tratado de transfectar linfocitos T y CDs con genes que codifican para antígenos tumorales, TCRs tumor específicos, moléculas coestimulatorias, citocinas inflamatorias, y otros. Los resultados con el uso de estas terapias aún no son consistentes por lo que se está tratando de utilizar además de la inmunoterapia, una combinación con otras ya establecidas como la radioterapia y quimioterapia [19,24].

En relación con otras estrategias de inmunoterapia, en cáncer de próstata se han desarrollado vacunas con vectores virales, plásmidos o liposomas; sin embargo, en estos casos la respuesta no fue la esperada ya que pocos pacientes mostraron regresión tumoral [32]. En otro estudio en donde participaron 765 personas con cáncer y que fueron inmunizados con diferentes tipos de vacunas de distinto origen como de péptidos de vectores virales y de CDs, mostró resultados muy poco satisfactorios: de los 175 pacientes que recibieron la vacuna de péptidos, sólo el 4% mostró regresión tumoral incompleta; de los 216 pacientes que recibieron vacunas de péptidos virales, ninguno mostró regresión tumoral, pero 7.1% de las personas que fueron inmunizadas con vacunas con CDs, sí mostraron regresión tumoral [48].

Dado que no tiene mucho éxito la inmunoterapia en pacientes con cáncer [49], se requieren de terapias alternativas o en combinación para aumentar la cura de esta enfermedad. Por ejemplo, en un estudio de pacientes con melanoma, primero se inhibieron las células Tregs por medio de la administración de ciclofosfamida, y posteriormente los pacientes fueron vacunados con CDs maduradas con lisados de células tumorales. El resultado de este estudio arrojó el desarrollo de inmunidad en contra del tumor [50]. Adicionalmente, se han utilizado citocinas para inducir la maduración y migración de CDs a los ganglios linfoides además de ayudar a la producción de otras citocinas [51]. En este sentido, se ha administrado TNFα antes de la vacunación con CDs en personas con melanoma, lo cual indujo migración a ganglios linfoides; igualmente se ha utilizado IL-2 e IFNγ, las cuales protegen al sistema inmune antitumoral contra las citocinas anti-inflamatorias como IL-10 [49]. IFNγ también ha sido empleado en pacientes con cáncer renal, induciendo una disminución en los niveles de células Tregs [52] por un lado, y disminución en el crecimiento tumoral con pacientes con melanoma [53].

Ingeniería de tejidos e Inmunoterapia

La ingeniería de tejidos está enfocada en el desarrollo de andamios que son estructuras con diversos orígenes, tamaños y con superficies en las cuales las células pueden proliferar o diferenciarse para que posteriormente sean empleados en el tratamiento de lesiones, principalmente de piel, cartílago y hueso [54] mediante la liberación de moléculas, medicamentos e incluso de células para la

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

regeneración de un tejido específico. Actualmente, se pueden construir andamios con materiales que pueden sinergizar los efectos de los diferentes tipos de inmunoterapia contra el cáncer, de tal manera que se pueden colocar múltiples agentes inmunomoduladores en una sola superficie que se puede componer por uno o múltiples materiales para que eventualmente las células del sistema inmune puedan interactuar, no sólo con los materiales, sino también con los inmunomoduladores, provocando así el desarrollo de una respuesta inmunológica específica antitumoral y local, induciendo una respuesta en sólo un determinado tejido u órgano (Fig. 3 y 4). Los materiales pueden prolongar la bioactividad de los agentes inmunoduladores al protegerlos de la degradación, ayudan a la interacción de las células con las moléculas e inducen la migración de leucocitos provocando que haya interacción entre los leucocitos y las moléculas estimuladoras, lo que inicia el desarrollo de respuestas inmunológicas. Además, los materiales pueden inducir la activación de leucocitos y permiten colocar en el andamio múltiples moléculas que puedan ser liberadas de forma paulatina o ser reconocidas en cualquier momento por los leucocitos [55]. Los biomateriales de los que están fabricados los andamios también pueden tener diferentes tipos de propiedades mecánicas que también pueden ayudar a la migración y activación celular [56].

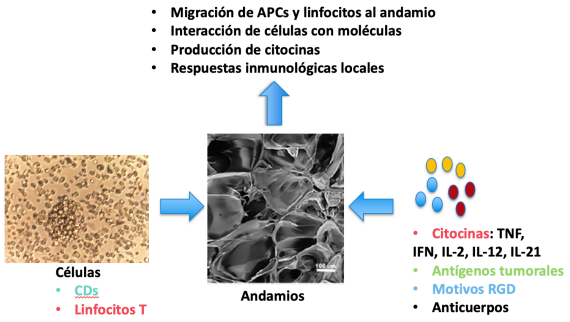

Figura 3. Empleo de andamios en la inmunoterapia. Andamios fabricados con materiales naturales o sintéticos comúnmente empleados en la ingeniería de tejidos, pueden ser cargados con moléculas o células usadas en la inmunoterapia antitumoral. Las moléculas pueden inducir migración y activación de APCs y linfocitos, mientras que, si el andamio es cargado con células, estas pueden inducir el desarrollo de respuestas inmunológicas locales.

Como ya se mencionó antes, la ingeniería de tejidos se basa principalmente en el uso de andamios, células y factores de crecimiento para tratar de inducir la formación de un determinado tejido (Fig. 3). Así, en la última década se han logrado desarrollar andamios formados por moléculas de la matriz extracelular (ácido hialurónico (HA), colágena, gelatina (Ge)), moléculas sintéticas (ácido poliláctico-poliglicólico), cerámicas o incluso biovídrios que pueden a su vez contener factores de crecimiento que puedan inducir la diferenciación y proliferación de una determinada extirpe celular. Es importante destacar que los andamios pueden tener diferente textura y dureza, por lo que se pueden emplear desde hidrogeles hasta microesferas para ser usados en estudios de tejido conjuntivo o por otro lado, hasta andamios con alta dureza para ser utilizados en los estudios en tejido óseo o cartilaginoso [54].

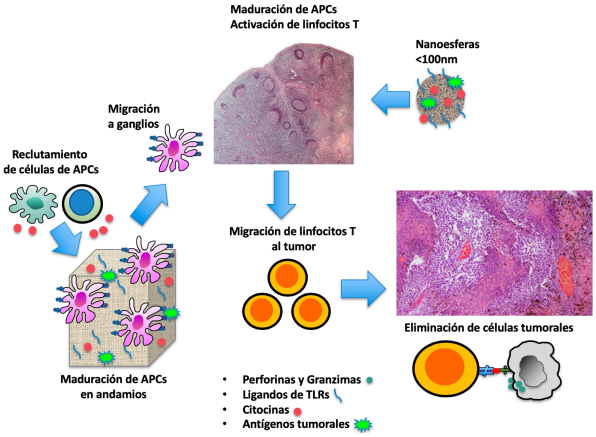

Figura 4. Efecto del uso de andamios en la inmunoterapia antitumoral. Los andamios pueden acoplarse a moléculas que induzcan principalmente la migración y maduración de CDs. Los andamios también regulan la migración de las CDs a los ganglios linfáticos donde pueden activar a los linfocitos T capaces de eliminar células tumorales. Por otro lado, también se pueden construir microesferas acopladas a diferentes moléculas. Las microesferas pueden ser inoculadas vía subcutánea o intranodal induciendo la activación in situ de APCs o linfocitos T.

El uso de la ingeniería de tejidos en la inmunoterapia ha dado nuevas alternativas ya que toma ventaja de los biomateriales y la construcción de andamios. De manera inicial se usaba la inmunoterapia con células, citocinas, anticuerpos o incluso virus, sin embargo en estudios experimentales se han encontrado resultados muy alentadores con el uso de esta ingeniería [38,55,57]. El uso de los andamios en la inmunoterapia permite abarcar diversas opciones. Por ejemplo, se pretende que los macrófagos, las CDs y los linfocitos migren al andamio para que se lleve así una interacción entre las células y las moléculas acopladas (Fig. 4); otra opción es que se puedan colocar en el andamio las células activadas *ex vivo* como linfocitos T o CDs para que induzcan respuestas inmunológicas específicas. Entre los estudios que se han realizado en la inmunoterapia contra el cancer por medio del uso de los biomateriales, está la colocación de motivos RGD de colágena en andamios de sílica, lo

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

que permite una inducción en la producción de TNFα y GM-CSF por las CDs y su migración a los andamios [58]. Después se comenzaron a colocar otras moléculas como antígenos y citocinas a los andamios de sílica. Así, los andamios de sílica en conjunto con OVA, CpGs y GM-CSF indujeron en un modelo murino el desarrollo de nódulos linfoides y de una respuesta Th1 mediada por la producción de IgG2a e IFNγ. Como se especulaba, el uso de andamios de sílica indujeron una mayor migración de CDs, monocitos y linfocitos T en comparación con sólo la inoculación de OVA, CpGs y GM-CSF. Ambos trabajos fueron de gran importancia ya que dieron la pauta para analizar cómo los andamios formados por los biomateriales pueden inducir la migración de células presentadoras de antígeno para inducir su maduración y luego cómo éstas pueden migrar hacia los ganglios linfáticos, lo que permite obtener un desarrollo de la respuesta Th1 (Fig. 4) [59]. En otros estudios se han empleado biomateriales sintéticos para fabricar andamios. Por ejemplo, en un estudio con ratones se fabricó un andamio de un material sintético llamado PLGA, un material ampliamente usado en las suturas que permite liberar GM-CSF y oligonucleótidos CpGs, en un periodo de 30 días se observó una protección inmunológica contra el melanoma en más del 80% de los ratones retados. Estos resultados fueron relevantes ya que en pocas ocasiones puede observarse ese tipo de respuesta, por lo que es indispensable continuar con el estudio de andamios para su uso en la inmunoterapia. En otro estudio también con el uso de PLGA se han colocado citocinas como FLT3-L, GM-CSF y quimiocinas como CCL20, para tratar de mimetizar una infección en el sitio en donde fue colocado el andamio y el resultado observado fue que dependiendo de la citocina colocada en el andamio se presentaba un determinado efecto. Con GM-CSF se indujo la migración y maduración de CDs, mientras que FLT3-L indujo un aumento en la migración de CDs plasmacitoides, las cuales se especializan en la producción de interferones de tipo I, importantes en la activación de CDs locales [60].

Además de este tipo de andamios que se acaba de mencionar, también se les han acoplado anticuerpos. Como ya se mencionó, la inmunoterapia basada en anticuerpos es una de las más exitosas, sobre todo cuando se utilizan los anticuerpos que reconocen a CTLA-4 y PD-1. En un estudio con andamios de PLG se acoplaron anti-CTLA-4 y anti-PD-1 para tratar a ratones con melanoma, los resultados obtenidos fueron muy alentadores puesto que se observó regresión tumoral y activación de linfocitos T CD8 [61]. En otro estudio, anticuerpos que reconocían CD3 y CD28 se acoplaron a microesferas contenidas en un criogel de alginato o incluso polisacáridos en combinación con péptidos miméticos de colágena y linfocitos T. Los resultados mostraron un aumento en la sobrevida y disminución del tamaño tumoral en ratones con cáncer de mama, debido al gran aumento en la migración de linfocitos T al estroma tumoral [66]. En otros trabajos se han acoplado al andamio citocinas que inducen la división de linfocitos T como IL-2, IL-15 e IL-21, induciendo el aumento en el número de linfocitos T que ya se habían colocado en el andamio y de los que migraron hacia él [57,59]. Estos trabajos se consideran relevantes dado que fueron los primeros en colocar células del sistema inmune en un andamio empleado para inmunoterapia antitumoral.

Por otro lado, en nuestro laboratorio también se han empleando materiales naturales como la Gelatina (Ge) y el ácido hialurónico (HA) para realizar andamios. Estos materiales se han acoplado a antígenos tumorales obtenidos a partir de células tumorales muertas y los andamios pueden ser hidratados y triturados para que eventualmente puedan ser inoculados. El tratamiento de ratones con melanoma ha mostrado que estos andamios aumentan la sobrevida de los ratones en comparación con la terapia con CDs (datos no publicados).

Además del uso de andamios, también se han empleado nanoesferas o microesferas fabricadas con los mismos materiales que los andamios, aunque también se pueden fabricar liposomas. Al igual que los andamios, las micro o nanoesferas pueden ser cargadas con las mismas moléculas que las empleadas en la inmunoterapia, es decir, con antígenos tumorales, factores de crecimiento, adyuvantes, citocinas y anticuerpos, solo que al contrario de los andamios, las microesferas pueden ser inoculadas vía subcutánea, intranodal o intratumoral (Fig. 4). Si son inoculadas vía subcutánea, las microesferas se pueden transportar vía sanguínea o linfática hacia los ganglios linfáticos en donde generalmente son reconocidas por CDs o macrófagos, incluso si las nanoesferas permanecen en la dermis también pueden activar leucocitos, especialmente CDs, de forma local. Si las microesferas o nanoesferas están cargadas con anticuerpos o citocinas también pueden estar involucradas en la activación de linfocitos T. De los múltiples usos que se le han dado a las nano o microesferas, primero se estudió el cómo las nanoesferas podían liberar de manera paulatina las moléculas inmunoduladoras y si se podía llevar a cabo una respuesta inmune duradera y efectiva. Por ejempo, se han empleado microesferas tipo

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

liposomas cargados con anti-CD40 y ligandos de TLRs obteniendo una liberación de moléculas al menos durante una semana y una respuesta inmune efectiva reflejada en el aumento en la sobrevida de ratones con melanoma en comparación con ratones tratados con las moléculas sin los liposomas. También fue muy importante observar que la respuesta inmunológica desarrollada fue local [62]. Por otro lado, también se ha estudiado si las micro y nanoesferas pueden ser transportadas hacia los ganglios linfáticos. En otro estudio con microesferas de poliestireno con distintos tamaños que van de los 20 a los 2000 nm, se confirmó que las partículas podían llegar a los ganglios en aproximadamente dos horas cuando eran inoculadas vía subcutánea [63], lo que prueba que las microesferas pueden ser reconocidas por CDs en los ganglios e inducir su activación.

Posteriormente, se ha corroborado en diferentes estudios que la inoculación de microesferas puede tener un efecto positivo en el desarrollo de una respuesta inmunológica de ratones con cáncer inducido. El grupo de Steenblock estudió nanopartículas de PLGA acopladas a anti-CD3, anti-CD28, tetrámeros de MHCII acoplados a antígenos tumorales y se observó una disminución en el crecimiento tumoral y un aumento en la sobrevida de ratones con melanoma en comparación con ratones tratados con las moléculas en solución [64]. Lo mismo sucedió cuando se emplearon nanopartículas de PDS acopladas a CpGs o nanopartículas acopladas a IL-12 y TNFα, lo cual indujo el desarrollo de una respuesta Th1 en ratones [65].

Conclusiones

Las alternativas que tiene la inmunoterapia para combatir al cáncer son variadas, sin embargo sólo en algunos pacientes se ha tenido franca mejoría después del tratamiento. No obstante todas las estrategias de inmunoterapia que hasta ahora se han desarrollado han ayudado a comprender de mejor manera la enfermedad, por lo que ahora se sabe que las moléculas involucradas en el desarrollo de una respuesta inmunológica antitumoral pueden ser empleadas para perfeccionar estrategias de inmunoterapia que ya se usaban. Así, la adopción de estrategias y técnicas utilizadas en la ingeniería de tejidos han ayudado a perfeccionar la inmunoterapia contra el cáncer. El uso de biomateriales para fabricar andamio o microesferas han ayudado a que las moléculas inmunomoduladoras puedan ser liberadas paulatinamente, sean protegidas de la degradación y también pueden ser transportadas hacia órganos linfoides e incluso al estroma tumoral induciendo el desarrollo de una respuesta inmunológica antitumoral local. Asimismo, y gracias a las propiedades mecánicas de los biomateriales, éstos pueden inducir la migración de leucocitos e inducir su activación, además de propiciar la interacción entre estas células y los agentes inmunomoduladores localizados en el andamio o microesfera. En cuanto a la efectividad del uso de biomateriales en la inmunoterapia contra el cáncer, existen múltiples ensayos en los que se indican el aumento considerable en la sobrevida en modelos experimentales de cáncer, aunado al desarrollo de una respuesta Th1 y la activación de linfocitos T CD8. Por lo que es muy importante desarrollar y fabricar diversos materiales que posteriormente puedan ser empleados en la inmunoterapia contra el cáncer.

Agradecimientos

A los proyectos IA207917 e IN221419 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM.

Referencias

1. Parmiani, G., Castelli, C., Rivoltini, L., Casati, C., Tully, G.A., Novellino, L., Patuzzi, A., Tosi, D., Anichiani, A., Santinami, M. (2003) *Semin. Cancer. Biol.* **13**, 391-400.
2. Zhang, Y., Sun, Z., Nicolay, H., Meyer, R.G., Renkvist, N., Stroobant, V., Corthals, J. (2005) *J. Immunol.* **174**, 2404-2411.
3. Cannerotte, T., Van Pel, A., Godelaine, D., Tartourt, E., Schuler –Thurner, B., Lucas, S., Thielemans, K., Schuler, G. y Coulie, P.G. (2008) *Cancer. Res.* **68**, 3931- 3941.
4. Miranda, E.I. *Leuk. Res.* **34**, 1121–1122.
5. Yang, B., O'Herrin, S.M., Wu, J., Reagan-Shaw, S., Ma, Y., Bhat, K.M., Gravekamp, C., Setaluri, V., Peters, N., Hoffmann, F.M. (2007) *Cancer. Res.* **67**, 9954–9962.
6. Palucka, K., Ueno, H., Roberts, L., Fay, J. y Banchereau, J. (2010) *Cancer. J.***16,** 318–324.
7. Grover, A., Kim, G.J., Lizée, G., Tschoi, M., Wang, G., Wunderlich, J.R., Rosenberg, S.A., Hwang, S.T. y Hwu, P. (2006) *Clin. Cancer. Res.* **12**, 5801–5808.
8. Casey, D.G., Lysaght, J., Tharappel, J., Bateman, A., Melcher, A.A. y Todryk, S.M. (2003) *Immunology.* **110**, 105-111.
9. Lesterhuis, W.J., De Vries, I.J., Schreibelt, G., Schuurhuis, D.H., Aarntzen, E.H., De Boer, A., Scharenborg, N.M., Van De Rakt, M., Hesselink, E.J., Figdor, C.G., Adema, G.J., Punt, C.J. (2010) *Anticancer Res.* **30**, 5091-5097.
10. Maurer, T., Pournaras, C., Aguilar-Pimentel, J.A., Thalgott, M., Horn, T., Heck, M., Heit, A., Kuebler, H., Gschwend, J.E., Nawroth, R. (2013) *Urol Oncol.* **7**,1395-401.
11. Trepiakas, R., Berntsen, A., Reker Hadrup, S., Bjørn, J., Geertsen, P.F., Straten, P.T., Andersen, M.H., Pedersen, A.E., Soleimani, A., Lorentzen, T., Johansen, J.S. y Svane, I.M. (2010) *Cytotherapy.***12**, 721-734.

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

12. Kobukai, S., Kremers, G.J., Cobb, J.G., Baheza, R., Xie, J., Kuley, A., Zhu, M. (2011) *Transl. Oncol.* 4, 1–8.
13. Napoletano, C., Rughetti, A., Landi, R., Pinto, D., Bellati, F., Rahimi, H., Spinelli, G.P., Pauselli, S., Sale, P., Dolo, V., De Lorenzo, F., Tomao, F., Benedetti-Panici, P., Frati, L., Nuti, M. (2009) *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. **22**, 647-658.
14. Fields, R.C., Shimizu, K., Mule, J.J. (1998) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **95**, 9482-9487.
15. Ullrich, E., Ménard, C., Flament, C., Terme, M., Mignot, G., Bonmort, M., Plumas, J., Chaperot, L., Chaput, N. y Zitvolgel, L (2008) *Cytokine Grow Factor Rev.* **19**, 79-92.
16. Dhodapkar, M.V., Dhodapkar, K.M. y Palucka, A.K. (2008) *Cell. Death. Differ*. **15**, 39-50.
17. Apetoh, L., Ghringheli, F., Tesnieres, A., Obeid, M., Ortiz, C., Criollo, A., y Zitvigek, L. *Nat. Med.* **13**, 1051-1060.
18. Kurts, C., Robinson, B.W. y Knolle, P.A. (2010) *Nat. Rev. Immunol*. **10**, 403-414.
19. Zitvogel, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F. y Kroemer, G. (2008) *Nat. Rev. Immunol.* **8**, 59- 73.
20. Matheoud, D., Baey, C., Vimeux, L., Tempez, A., Valente, M., Louche, P., Le Bon, A. (2011) PLoS ONE. **6**, e19104.
21. Palucka, K., Ueno, H., Roberts, L., Fay, J. y Banchereau, J. Cancer Journal 2010, **16**, 318–324.
22. Cornforth, A.N., Fowler, A.W., Carbonell, D.J., Fan, E., Dillman, R.O. (2011) *Cancer Biother. Radiopharm.* **26**, 345-351.
23. Dhodapkar, K., Krasovsky, J., Williamson, B. y Dhodapkar, M.V. (2002) *J. Exp. Med.* **195**, 125-133.
24. Xia, D., Moyana, T. (2006) *J. Cell Res.***16**, 241-259.
25. Palucka, A.K., Ueno, H., Connolly, J., Kerneis-Norvell, F., Blanck, J.P., Johnston, D.A., Fay, J., Banchereau, J. (2006) *J. Immun*. **29**, 545–557.
26. Choi, K.D., Vodyanik, M., Slukvin, I.I. (2011) *Nat. Prot.* **6**, 296-313.
27. Stagg, J., Johnstone, R., y Smyth, M. (2007) *Immunol. Rev*. **220**, 82-101.
28. Palucka, K., and Banchereau, J. (2012) *J Inter. Med.* **269**, 64–73.
29. Craig, L., Slingluff, Jr., Gina, R., Galina, V., Yamshchikov, Donna, L., Victor, H. (2003) *J. Clin. Oncol.* **21**, 4016-4026.
30. De Vries, M.J., Bersen, M.R., Lesterhuis, J., Scharenborg, N.M., Strijk, S.P., Gerritsen, M.J.P., Ruiter, D.J., Figdor, C.G., Punt, C.J.A., y Adema, G.J. (2005) *J. Clin. Oncol.* **24**, 5779-5787.
31. Lonchay, C., Cannerotte, T., Hanagiri, T., Coulie, P., Colau, D., Lucas, S., Van Pel, A., Thielemans, K., Van Baren, N. y Boon, T. (2004) *PNAS.* **101**, 14631- 14638.
32. Lubaroff, D.M., y Karan, D. (2009) *Adv. Drug. Del. Rev.* **61**, 268–274.
33. Kantoff, P.W., Higano, C.S., Shore, N.D. IMPACT Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* **363**, 411–22.
34. Enamoto, Y. (2011) *Inter. J. Urol.* **18**, 412–421.
35. Guy, B. (2007) *Nat. Rev. Micro*. **5**, 505- 517.
36. Schijns, V. E. (2001) *Crit. Rev. Immunol*. **21**, 75–85.
37. Sanders, M. T., Brown, L. E., Deliyannis, G. y Pearse, M. J. (2005) *Immunol. Cell. Biol.* **83**, 119–128.
38. Reddy, S. T, Swartz, M. A. y Hubbell, J. A. (2006) *Trends. Immunol.* **27**, 573–579.
39. Adams, S. (2009) *Immunotherapy.* **1**, 949–964.
40. Kaisho, T. y Akira, S. (2002) *Biochimica et Biophysica Acta*. **1589**, 1–13.
41. Bhardwaj, N., Gnjatic, S. (2010) *Cancer. J.* **16**, 382–391.
42. Lubaroff, D.M., y Karan, D. (2009) *Adv. Drug. Del. Rev.* **61**, 268–274.
43. Czerniecki, B. J., Koski, G.K., Koldovsky, U. (2007) *Cancer Res.* **67**: 1842–1852.
44. Dubensky, T. W., Jr., y Reed, S. G. (2010) *Sem. Immunol.* **22**, 155.
45. Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F. (2010) *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–23.
46. Zhu, Y., Yao, S., y Chen, L. (2011) *Cell Press, Immunity.* **34**, 466-478.
47. Bonifaz, L. (2002) *J. Exp. Med.* **196**: 1627–1638.
48. Rosenberg, S.A., Yang, J.C. y Restifo, N.P. (2004) *Nat. Med*.**10**, 909–915.
49. Banchereau, J., y Palucka, K. (2005) *Nat. Rev. Immunol.* **5**, 296-306.
50. Berd, D., y Mastrangelo, M.J. (1998) *Cancer. Res.* **48**: 1671-1675.
51. Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A.T., White, M., Swanson, P.E., Old, L.J., y Schreiber, R.D. (2001) *Nature*. **410**, 1107-1111.
52. Bracci, L., Proietti, E., Belardelli, F. (2007) *A. N.Y Acad. Sci.* **1112**, 256–68.
53. Wilgenhof, S., Van Nuffel, A.M., Corthals, J., Heirman, C., Tuyaerts, S., Benteyn, D., Neyns, B. (2011) *J. Immunoth*. **34**, 448-56.
54. Jarquín-Yáñez, K., Arenas-Alatorre, J., Piñón-Zárate, G., Olivares, R.M.A., Herrera-Enríquez, M. (2016) *J Bioeng. & Biomed.* **6**, 182. doi:10.4172/2155-9538.1000182.
55. Kim, J., y Mooney, D. J. (2011) *Nano Today*. **6**, 466.
56. DuFort, C. C., Paszek, M. J. y Weaver, V. M. (2011) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 308–319.
57. Sirkka, B. S., Alexandria, M., Taber, I. J., Pegues, A., Sentman, Ch., y Stephan, M. (2015) *Nat. Biotech.* **33**, 97-101.
58. Li, W.A., Lu, B.Y., Gu, L., Choi, Y., Kim, J., Mooney, D.J. (2016) *Biomaterials.* **83**, 249e256.
59. Kim, J., Li, W.A., Choi, Y., Lewin, S.A., Verbeke, C.S., Dranoff, G., y Mooney, D.J. (2015) *Nat. Biotech*. **33**, 64-74.
60. Ali, O.A., Tayalia, P., Shvartsman, D., Lewin, S., y Mooney, D.J. (2013) *Adv. Funct. Mater*. **23**, 4621–4628.
61. Ali, O.A., Lewin, S.A., Dranoff, G., y Mooney, D.J. (2015) *Cancer. Immunol. Res.* **4**, 95–100.
62. Kwong, B., Liu, H., Irvine, D.J. (2011) Biomaterials. **32**, 5134-47.
63. Manolova, V., Flace, A., Bauer, M., Schwarz, K., Saudan, P., Bachmann, M.F. (2008) *Eur. J. Immunol.***38**,1404-13.
64. Steenblock, E.R., Fahmy, T.M. (2008) *Mol Ther.* **16**, 765-72.
65. Thomas, S.N., Vokali, E., Lund, A.W., Hubbell, J.A., Swartz, M.A. (2014) *Biomaterials.* **35**, 814-24.
66. Cheung, A. S., *et al*. (2018) *Nat. Biotechnol.* **36**, 160–169.

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*

DRA. GABRIELA PIÑÓN ZÁRATE

Inició sus estudios de licenciatura en Biología en el año 2001 en la Facultad de Ciencias de la UNAM, para que posteriormente, en el 2003, realizara su trabajo de investigación para la obtención del título de Bióloga en el Depto. de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina bajo la dirección de la Dra. Teresa Fortoul Van der Goes. En el 2005 inició sus estudios de Maestría en el Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM, nuevamente bajo la dirección de la Dra. Fortoul, con un proyecto de estudio sobre el efecto de metales pesados en la diferenciación de linfocitos T y en el 2014 obtuvo el grado de Dra. en Ciencias, tras haber realizado su trabajo de investigación bajo la tutela del Dr. Andrés Castell Rodríguez. Desde el 2003 es parte de la planta docente del Depto. de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina de la UNAM, misma que la reconoció con la Medalla Dr. José Laguna al mérito docente.

Ha sido tutor de cinco estudiantes de licenciatura, además de participar como cotutor de estudiantes de posgrado y como tutor-investigador en la etapa de Introducción temprana a la educación científica de los estudiantes del programa "Núcleos de Calidad Educativa" de la Facultad de Medicina.

Ha asistido a más de 40 congresos, colaborado en aproximadamente 95 trabajos de investigación y ha impartido 6 conferencias.

También ha participado en la realización de 21 artículos científicos y 5 libros relacionados con la biología celular, toxicología, inmunoterapia e ingeniería de tejidos lo que le ha permitido ser citada en más de 250 ocasiones hasta el momento.

Actualmente es Profesor asociado C de tiempo completo en la Facultad de Medicina y su línea de investigación se basa en el uso de andamios acoplados a citocinas, antígenos tumorales y ligandos de TLRs para su empleo en la inmunoterapia experimental.

© 2019 Mensaje Bioquímico. Todos los derechos reservados. ISSN-0188-137X
Comité Editorial: Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. H. *Publicado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina; UNAM.*