

Ciências Biológicas e da Saúde:

Investigação
e Prática

Juan Carlos Cancino-Diaz
(organizador)



EDITORA
ARTEMIS

2022

Ciências Biológicas e da Saúde:

Investigação e Prática

Juan Carlos Cancino-Diaz
(organizador)



**EDITORA
ARTEMIS**

2022



O conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons Atribuição-Não-Comercial NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0). Direitos para esta edição cedidos à Editora Artemis pelos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento, desde que sejam atribuídos créditos aos autores, e sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A responsabilidade pelo conteúdo dos artigos e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade é exclusiva dos autores. A Editora Artemis, em seu compromisso de manter e aperfeiçoar a qualidade e confiabilidade dos trabalhos que publica, conduz a avaliação cega pelos pares de todos manuscritos publicados, com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

Editora Chefe	Prof. ^a Dr. ^a Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Executiva	M. ^a Viviane Carvalho Mocellin
Direção de Arte	M. ^a Bruna Bejarano
Diagramação	Elisângela Abreu
Organizador	Prof. Dr. Juan Carlos Cancino-Díaz
Imagem da Capa	Pro500/123RF
Bibliotecária	Janaina Ramos – CRB-8/9166

Conselho Editorial

Prof.^a Dr.^a Ada Esther Portero Ricol, *Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”*, Cuba
Prof. Dr. Adalberto de Paula Paranhos, Universidade Federal de Uberlândia
Prof.^a Dr.^a Amanda Ramalho de Freitas Brito, Universidade Federal da Paraíba
Prof.^a Dr.^a Ana Clara Monteverde, *Universidad de Buenos Aires, Argentina*
Prof.^a Dr.^a Ana Júlia Viamonte, Instituto Superior de Engenharia do Porto (ISEP), Portugal
Prof. Dr. Ángel Mujica Sánchez, *Universidad Nacional del Altiplano, Peru*
Prof.^a Dr.^a Angela Ester Mallmann Centenaro, Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof.^a Dr.^a Begoña Blandón González, *Universidad de Sevilla, Espanha*
Prof.^a Dr.^a Carmen Pimentel, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^a Dr.^a Catarina Castro, Universidade Nova de Lisboa, Portugal
Prof.^a Dr.^a Cirila Cervera Delgado, *Universidad de Guanajuato, México*
Prof.^a Dr.^a Cláudia Padovesi Fonseca, Universidade de Brasília-DF
Prof.^a Dr.^a Cláudia Neves, Universidade Aberta de Portugal
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos, Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. David García-Martul, *Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, Espanha*
Prof.^a Dr.^a Deuzimar Costa Serra, Universidade Estadual do Maranhão
Prof.^a Dr.^a Dina Maria Martins Ferreira, Universidade Estadual do Ceará
Prof.^a Dr.^a Eduarda Maria Rocha Teles de Castro Coelho, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal
Prof. Dr. Eduardo Eugênio Spers, Universidade de São Paulo
Prof. Dr. Eloi Martins Senhoras, Universidade Federal de Roraima, Brasil



Prof.ª Dr.ª Elvira Laura Hernández Carballido, *Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, México
Prof.ª Dr.ª Emilas Darlene Carmen Lebus, *Universidad Nacional del Nordeste/ Universidad Tecnológica Nacional*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Erla Mariela Morales Morgado, *Universidad de Salamanca*, Espanha
Prof. Dr. Ernesto Cristina, *Universidad de la República*, Uruguay
Prof. Dr. Ernesto Ramírez-Briones, *Universidad de Guadalajara*, México
Prof. Dr. Gabriel Díaz Cobos, *Universitat de Barcelona*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Gabriela Gonçalves, Instituto Superior de Engenharia do Porto (ISEP), Portugal
Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil
Prof.ª Dr.ª Gladys Esther Leoz, *Universidad Nacional de San Luis*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Glória Beatriz Álvarez, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Gonçalo Poeta Fernandes, Instituto Politécnico da Guarda, Portugal
Prof. Dr. Gustavo Adolfo Juarez, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Iara Lúcia Tescarollo Dias, Universidade São Francisco, Brasil
Prof.ª Dr.ª Isabel del Rosario Chiyon Carrasco, *Universidad de Piura*, Peru
Prof.ª Dr.ª Isabel Yohena, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Ivan Amaro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Prof. Dr. Iván Ramon Sánchez Soto, *Universidad del Bío-Bío*, Chile
Prof.ª Dr.ª Ivânia Maria Carneiro Vieira, Universidade Federal do Amazonas, Brasil
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz, *University of Miami and Miami Dade College*, Estados Unidos
Prof. Dr. Jesús Montero Martínez, *Universidad de Castilla - La Mancha*, Espanha
Prof. Dr. João Manuel Pereira Ramalho Serrano, Universidade de Évora, Portugal
Prof. Dr. Joaquim Júlio Almeida Júnior, UniFIMES - Centro Universitário de Mineiros, Brasil
Prof. Dr. José Cortez Godinez, Universidad Autónoma de Baja California, México
Prof. Dr. Juan Carlos Cancino Diaz, Instituto Politécnico Nacional, México
Prof. Dr. Juan Carlos Mosquera Feijoo, *Universidad Politécnica de Madrid*, Espanha
Prof. Dr. Juan Diego Parra Valencia, *Instituto Tecnológico Metropolitano de Medellín*, Colômbia
Prof. Dr. Juan Manuel Sánchez-Yáñez, *Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*, México
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil
Prof. Dr. Leinig Antonio Perazolli, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brasil
Prof.ª Dr.ª Livia do Carmo, Universidade Federal de Goiás, Brasil
Prof.ª Dr.ª Luciane Spanhol Bordignon, Universidade de Passo Fundo, Brasil
Prof. Dr. Luis Fernando González Beltrán, Universidad Nacional Autónoma de México, México
Prof. Dr. Luis Vicente Amador Muñoz, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Macarena Esteban Ibáñez, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof. Dr. Manuel Ramiro Rodriguez, *Universidad Santiago de Compostela*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Márcia de Souza Luz Freitas, Universidade Federal de Itajubá, Brasil
Prof. Dr. Marcos Augusto de Lima Nobre, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brasil
Prof. Dr. Marcos Vinicius Meiado, Universidade Federal de Sergipe, Brasil
Prof.ª Dr.ª Mar Garrido Román, *Universidad de Granada*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Margarida Márcia Fernandes Lima, Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil
Prof.ª Dr.ª Maria Aparecida José de Oliveira, Universidade Federal da Bahia, Brasil
Prof.ª Dr.ª Maria Carmen Pastor, *Universitat Jaume I*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Maria do Céu Caetano, Universidade Nova de Lisboa, Portugal
Prof.ª Dr.ª Maria do Socorro Saraiva Pinheiro, Universidade Federal do Maranhão, Brasil
Prof.ª Dr.ª Maria Lúcia Pato, Instituto Politécnico de Viseu, Portugal

Prof.^ª Dr.^ª Maritza González Moreno, *Universidad Tecnológica de La Habana*, Cuba
Prof.^ª Dr.^ª Mauriceia Silva de Paula Vieira, Universidade Federal de Lavras, Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Odara Horta Boscolo, Universidade Federal Fluminense, Brasil
Prof. Dr. Osbaldo Turpo-Gebera, *Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa*, Peru
Prof.^ª Dr.^ª Patrícia Vasconcelos Almeida, Universidade Federal de Lavras, Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Paula Arcoverde Cavalcanti, Universidade do Estado da Bahia, Brasil
Prof. Dr. Rodrigo Marques de Almeida Guerra, Universidade Federal do Pará, Brasil
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares, Universidade Federal do Piauí, Brasil
Prof. Dr. Sergio Bitencourt Araújo Barros, Universidade Federal do Piauí, Brasil
Prof. Dr. Sérgio Luiz do Amaral Moretti, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Silvia Inés del Valle Navarro, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.^ª Dr.^ª Solange Kazumi Sakata, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo (USP), Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Teresa Cardoso, Universidade Aberta de Portugal
Prof.^ª Dr.^ª Teresa Monteiro Seixas, Universidade do Porto, Portugal
Prof. Dr. Valter Machado da Fonseca, Universidade Federal de Viçosa, Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Vanessa Bordin Viera, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
Prof.^ª Dr.^ª Vera Lúcia Vasilévski dos Santos Araújo, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil
Prof. Dr. Wilson Noé Garcés Aguilar, *Corporación Universitaria Autónoma del Cauca*, Colômbia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências biológicas e da saúde: investigação e prática /
Organizador Juan Carlos Cancino-Díaz. – Curitiba-
PR: Artemis, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-87396-60-6

DOI 10.37572/EdArt_280822606

1. Ciências biológicas. 2. Saúde. 3. Imunomicrobiología.
4. Pesquisa. I. Cancino-Díaz, Juan Carlos (Organizador).
II. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166



PRÓLOGO

El estudio de las ciencias biológicas es tan amplio que abarca diferentes disciplinas, entre ellas la medicina, la inmunología, la microbiología y hasta el medio ambiente. La investigación en las ciencias biológicas aporta las bases científicas para el mejoramiento de las diferentes disciplinas. En la actualidad hay un gran interés sobre nuevas investigaciones en ciencias biológicas que ayudan a contestar diferentes inquietudes ocurridas en la vida cotidiana. En este libro constituido por 12 capítulos se enfoca en dos disciplinas de las ciencias biológicas, la disciplina médica y la disciplina inmunomicrobiología.

La disciplina médica está estructurada sobre aspectos comunes acontecidos en el área de la salud, como es el caso de las prácticas y experiencias de los enfermeros, investigación soportada con relevancia estadística sobre el impacto y los factores que influyen sobre los enfermeros al aplicar sus prácticas de salud hacia a los pacientes y a su vida personal. Estos trabajos son importantes porque demuestran que el bienestar del enfermo contribuye al mejoramiento del paciente y del entorno ambiental. Por otro lado, capítulos que abordan sobre el tópico neuromuscular están incluidos en esta área de salud. Esta investigación neuromuscular se inserta desde estudios sobre la relación y las necesidades de la familia con un miembro con enfermedad patológica neuromuscular, hasta investigación relacionada con aspectos de la asociación del tono muscular con la vista o la relación con el tipo de ejercicio o rutina ejercida por un individuo. Por último, en esta área de salud se adiciona un capítulo sobre COVID-19, un estudio interesante que establece el comportamiento y la experiencia de la población brasileña sobre la enfermedad del COVID-19, el estudio muestra como las diferentes poblaciones etarias presentaron su sentir de miedo de contraer COVID-19 en los diferentes períodos de la pandemia.

El libro tiene una sección de ciencias biológicas en la disciplina inmunomicrobiología. En esta parte es más diversa que incluye un capítulo que se enfoca sobre la utilización de la inmunología sobre el tratamiento del cáncer, la utilización de diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos para reducir o inhibir el desarrollo del cáncer. Tres capítulos hablan sobre bacterias, uno de ellos sobre el efecto de la biopelícula de *Staphylococcus epidermidis* para evadir la respuesta inmune del neutrófilo, otro sobre la fermentación de *Bacillus subtilis* ANT01 sobre la actividad antifúngica y por último, la producción de ácidos orgánicos de origen fúngico para la aplicación en la lixiviación de metales.

El libro está dirigido a la comunidad médica y científica que aporta información relevante en el área de ciencias biológica; el lector puede tener una visión general de la investigación de esta área biológica y comprender la complejidad y diversidad de tópicos relacionados con esta área.

Dr. Juan Carlos Cancino Diaz

SUMÁRIO

SALUD Y PRÁCTICAS

CAPÍTULO 1..... 1

THE NURSING PRACTICE ENVIRONMENT AND THE NURSES AND PATIENTS OUTCOMES - MAGNET HOSPITALS TO PRIMARY HEALTH CARE

Ana Maria Alves Póvoa Callado

Pedro Ricardo Martins Bernardes Lucas

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226061

CAPÍTULO 2..... 9

PRÁTICAS SEGURAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS: A INTERVENÇÃO DO ENFERMEIRO GERENTE NA MELHORIA CONTINUA DA QUALIDADE

Ana Maria Alves Povoá Callado

Deolinda Espírito Santos

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226062

CAPÍTULO 3..... 19

“QUANDO O ENFERMEIRO SE TORNA DOENTE - ACEDENDO À EXPERIÊNCIA VIVIDA: IMPLICAÇÕES NO SER E ESTAR”

Isabel Maria Ribeiro Fernandes

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226063

CAPÍTULO 4..... 33

JOALHARIA MEDICAMENTE PRESCRITA: UM CONCEITO DE IMPLANTE (FUNCIONALIDADE) – JOIA (ESTÉTICA)

Olga Maria Leite Ferreira Pinto Noronha

José António de Oliveira Simões

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226064

CAPÍTULO 5..... 48

NECESSIDADES DAS FAMÍLIAS COM MEMBRO PORTADOR DE PATOLOGIA NEUROMUSCULAR: DIMENSÕES ESTRUTURAL E DO DESENVOLVIMENTO

Tiago Miguel Gonçalves Marques

Maria Henriqueta de Jesus Silva Figueiredo

Maria João Sousa Fernandes

Virgínia Maria Sousa Guedes

Maria Manuela Henriques Pereira Ferreira

Lídia Susana Mendes Moutinho

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226065

CAPÍTULO 6..... 64

A INFLUÊNCIA DA PRIVAÇÃO VISUAL NA FORÇA DE MEMBROS SUPERIORES

Wagner Santos Coelho

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226066

CAPÍTULO 7.....71

RESPOSTA BIOFÍSICA E NEUROMUSCULAR EM DIFERENTES VERTENTES DO FITNESS: ZUMBA® E STRONG BY ZUMBA™

Catarina Maria Simões da Costa Santos

Célia Conceição Silva Valente

Mário Jorge de Oliveira Costa

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226067

CAPÍTULO 8.....87

MEDO DA COVID-19 ENTRE ADULTOS BRASILEIROS

Bianca Gonzalez Martins

Lucas Arrais de Campos

João Marôco

Juliana Alvares Duarte Bonini Campos

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226068

INMUNOMICROBIOLOGÍA

CAPÍTULO 9..... 106

LA INMUNO-ONCOLOGÍA: NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Jorge Marcelo Maita Supliguicha

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2808226069

CAPÍTULO 10.....124

THE *Staphylococcus epidermidis* BIOFILM MAY EVADE THE NEUTROPHIL IMMUNOLOGICAL RESPONSE

Mario E. Cancino-Díaz

Fernando Gómez-Chávez

Sandra Rodríguez-Martínez

Juan C. Cancino-Díaz

 https://doi.org/10.37572/EdArt_28082260610

CAPÍTULO 11.....132

EFFECTO DE LA FERMENTACIÓN CON *Bacillus subtilis* ANT01 EN LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DEL EXTRACTO ACUOSO DE CLAVO (*Syzygium aromaticum*)

María de Lourdes Adriano-Anaya

Oscar Manuel Montoya-González

Miguel Salvador-Adriano

Gamaliel Velázquez-Ovalle

Alfredo Vázquez-Ovando

Miguel Salvador-Figueroa

 https://doi.org/10.37572/EdArt_28082260611

CAPÍTULO 12143

EVALUACIÓN DE MEDIOS DE FERMENTACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS ORGÁNICOS Y SU POTENCIAL USO EN PROCESOS DE BIOLIXIVIACIÓN

Itzel Alejandra Cruz Rodríguez

Norma Gabriela Rojas Avelizapa

Andrea Margarita Rivas Castillo

Luz Irene Rojas Avelizapa

 https://doi.org/10.37572/EdArt_28082260612

SOBRE O ORGANIZADOR.....154

ÍNDICE REMISSIVO155

CAPÍTULO 9

LA INMUNO-ONCOLOGÍA: NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Data de submissão: 21/05/2022

Data de aceite: 10/06/2022

Jorge Marcelo Maita Supliguicha

Universidad Católica de Cuenca

Cuenca, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-8688-3710>

RESUMEN: La Inmuno-oncología consiste en comprender el desarrollo, así como la utilización de nuevas estrategias terapéuticas que aprovechen el sistema inmune del propio paciente para combatir el cáncer, distintos a los relacionados con la cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia blanco que impactan sobre el tumor. El objetivo es inclinar el balance en favor de la inmunidad, llevar a la erradicación del tumor o proveer la supresión por largo tiempo del crecimiento tumoral, proporcionando una buena calidad de vida para los pacientes. Por lo tanto, tiene el potencial de volverse una modalidad nueva e innovadora sobre los cuales construir nuevas estrategias de tratamiento contra el cáncer. Se resume la evidencia clínica disponible con respecto al desarrollo de anticuerpos monoclonales que inhiben PD-1, PD-L1 y CTLA-4, así como en base a qué parámetros obtuvieron su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y en qué tumores. Demostrándose dramáticas respuestas y beneficios clínicos

de anticuerpos monoclonales dirigidos aprobados por la FDA como pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, en base a tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En cáncer renal, pulmón, de cabeza y cuello, urotelial, linfoma Hodgkin, melanoma y tumores con inestabilidad microsatelital alta incluyendo el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Inmunoterapia. Anticuerpos. Monoclonales. Inhibidores del punto de control.

IMMUNO-ONCOLOGY: NEW PARADIGM IN CANCER TREATMENT

ABSTRACT: Immuno-oncology consists in understanding the development, as well as the use of new therapeutic strategies that take advantage of the patient's own immune system to fight cancer, different from those related to surgery, radiotherapy, chemotherapy, and white therapy that impact on the tumor. The objective is to tilt the balance in favor of immunity, in order to eradicate the tumor, or to provoke long-term suppression of tumor growth, providing a good quality of life for patients. Therefore, it has the potential to become a new and innovative modality on which to build new cancer treatment strategies. We provide a summary of the clinical evidence available regarding the development of monoclonal antibodies that inhibit PD-1, PD-L1 and CTLA-4, and of the parameters which led to the approval of the treatment by the Food and Drug

Administration (FDA) for the tumors listed. There have been dramatic clinical responses to and benefits of FDA-approved monoclonal antibodies such as pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, based on response rate, progression-free survival, and overall survival. This has been demonstrated for kidney, lung, head and neck cancer, urothelial, Hodgkin's lymphoma, melanoma, and tumors with high microsatellite instability including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction.

KEYWORDS: Cancer. Immunotherapy. Antibodies. Monoclonal. Control point inhibitors.

1 INTRODUCCIÓN

La onco-inmunología (OI) se puede considerar como un nuevo paradigma dado que se aprovecha los mecanismos del sistema inmune del propio paciente para combatir el cáncer, logrando promover las propiedades únicas del sistema inmune como la especificidad, que hará que el tratamiento sólo actúe sobre las células tumorales sin dañar a las sanas, o la memoria inmunológica, ya que una vez estimulado el sistema inmunitario será capaz de volver a activarse en posteriores ocasiones reconociendo y combatiendo contra el tumor, además proporciona adaptabilidad y efectos sistémicos distintos a las terapéuticas convencionales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia y modalidades blanco que actúan directamente sobre las células del tumor (1).

Al contrario, también existen algunos inconvenientes el primordial es que puede tardar un tiempo en desarrollar su efecto ya que la respuesta del sistema inmune debe prepararse para hacer frente al tumor, la misma que no lo es inmediata sino progresiva. Sin embargo, los éxitos alcanzados en esta área han llevado al establecimiento de la oncoimmunología como una disciplina significativa dentro de la medicina (2). Así tenemos, que en este año 2017, el número de inmunoterapias antineoplásicas en desarrollo supera los 1.100 artículos de prueba que se están estudiando en cerca de 1.500 ensayos clínicos fundamentados en predicciones de que las ventas mundiales de dichos productos aumentarán 7 veces respecto de los niveles actuales (alrededor de USD \$ 6 mil millones anuales) para el año 2025 (3).

Se han conseguido identificar un número importante de blancos terapéuticos basado en una mejor comprensión del sistema inmune en el cáncer, así como en los mecanismos que el tumor utiliza para evadirlo, los productos oncoimmunológicos regulan el equilibrio del sistema inmune para mejorar la inmunorreactividad antitumoral o reducir las influencias que promueven el tumor, este doble lineamiento es razonable porque la mayor proporción de los neoplasmas son heterogéneos, donde cada clon de la célula tumoral presenta una firma molecular diferente a menudo de forma manifiesta para las neoplasias anaplásicas (2).

Las terapias blanco dirigidas oncoinmunológicas que mejoran la respuesta antitumoral atacan a moléculas que están sobreexpresadas o hiperactivas, e idealmente que sólo se expresan y son activas en células neoplásicas, lo que limita su crecimiento o causa su muerte [Tabla 1] (2). Estos tratamientos disminuyen los estímulos promotores de tumores por lo que buscan disminuir el número de inmunosupresores reguladores de células T (Treg) o disminuyen la producción de derivados de células estromales, factores de crecimiento dentro del microambiente tumoral (2). Existe la presencia de varios objetivos moleculares en muchos tipos de tumores, lo que ha dado como resultado el despliegue de productos oncoinmunológicos contra un extenso espectro de neoplasmas, sobre todo la investigación tiene su concentrado en indicaciones agresivamente invasivas o metastásicas, como por ejemplo en el tipo epitelial se encuentran: mama, pulmón de célula no pequeña y carcinomas de próstata, en los de origen hematológicos como por ejemplo leucemias, linfomas, mielomas múltiples y en los de procedencia neurales como los glioblastomas y melanomas (2, 4).

Aunque las células del tumor son muy parecidas a las normales presentan alguna característica diferente por lo que son reconocidas por el sistema inmunológico que de forma natural tiende a detectar para consecuentemente efectuar la eliminación del cáncer, esta hipótesis fue propuesta primero hace más de 100 años (5). Desde entonces, se han detectado células T reactivas contra antígenos asociados a tumores en la sangre de pacientes con distintos tipos de neoplasias, lo que sugiere un papel significativo para el sistema inmune en la lucha contra el cáncer (6). Sin embargo, desafortunadamente el cáncer busca recursos desde su inicio para poder escapar de la inmunidad del huésped manipulando el microambiente tumoral y controlando la inmunosupresión (7), lo que significa que los pacientes no pueden desarrollar una respuesta inmune lo suficientemente potente como para eliminar completamente las células cancerosas, de forma que en algunos casos finalmente consigue escapar al control y crecer evitando la respuesta inmunitaria.

En la historia de la Oncología tenemos cuantiosos ensayos a razón de beneficiarse de los recursos del sistema inmunológico contra el tumor, sin embargo, los fármacos hasta ahora descubiertos no tenían la suficiente fortaleza para generar un estímulo significativo del sistema inmune lo que hacía que su eficacia fuera limitada. Afortunadamente este escenario ha ido cambiado logrando en la actualidad poseer una nueva generación de fármacos oncoinmunológicos mucho más eficaces que han transformado la perspectiva de este tratamiento, los mismos regulan el equilibrio del sistema inmune para mejorar la inmunorreactividad antitumoral o reducir las influencias que promueven el tumor (2). Tan

impactantes son su novedosa dinámica así como su mecanismo de acción farmacológica que han motivado a una de las más prestigiosas revistas científicas como “Science” en el año 2013 dedicase en su portada a lo que se definía como “el avance científico más importante del año” la respuesta inmune antitumoral con la correspondiente inmunoterapia en cáncer, todo esto fue porque pacientes realmente se beneficiaron de éstas terapias para potenciar la respuesta inmunológica, las mismas consisten en bloquear señales inhibitorias en el microambiente tumoral que bloquean la activación de los linfocitos T de modo que cuando se bloquea las señales inhibitorias el sistema inmunológico, los linfocitos pueden activarse y eliminar el tumor (8).

Para entender la respuesta entre el tumor con el sistema inmunológico se sabe que poseemos dos componentes una la respuesta inmune innata compuesta de una gran cantidad de células como macrófagos, neutrófilos que son células de aparición temprana las mismas contribuyen hacia activar la respuesta inmune, pero también tenemos a los linfocitos que forman parte de lo que llamamos la respuesta inmune adaptativa la misma de aparición más tardía. Básicamente para poder activar toda esta respuesta lo primero que debe suceder es que los tumores produzcan señales de peligro, a estas señales se las conoce como patrones asociados al peligro llamadas “alarminas” las mismas son capaces de activar células que están vigilando constantemente nuestro organismo para poder detectar el peligro, entre estas células se encuentran las dendríticas que están presentes en todos los tejidos.

Una vez que está creciendo una célula maligna estas células dendríticas por ejemplo a nivel de piel donde se denominan células de Langerhans a través de sus receptores específicos que son patrones de reconocimiento, detectan el peligro de un tumor, una vez que lo captan lo endocitan para posteriormente procesarlo, lo presentan y viajan a través de los vasos linfáticos aferentes hacia un ganglio linfático cercano. Estos ganglios linfáticos son el santuario en el cual suceden la presentación antigénica, concretamente en la zona paracortical aquí la célula dendrítica tiene que notificar a un linfocito T virgen que se tiene que activar para reconocer el peligro, los cuales una vez instruidos salen a la circulación donde pueden reconocer focos de transformación maligna en cualquier órgano (9). Quizá el ejemplo más claro sea la piel de un individuo sano donde son capaces de eliminar las células que están siendo transformadas por exponerse todos los días a uno de los elementos que con mayor fortaleza puede generar alteraciones malignas, la radiación ultravioleta.

Tomando en consideración que el linfocito T, es la única célula del organismo capaz de eliminar a otra célula, su actividad tiene naturalmente que ser regulada de una

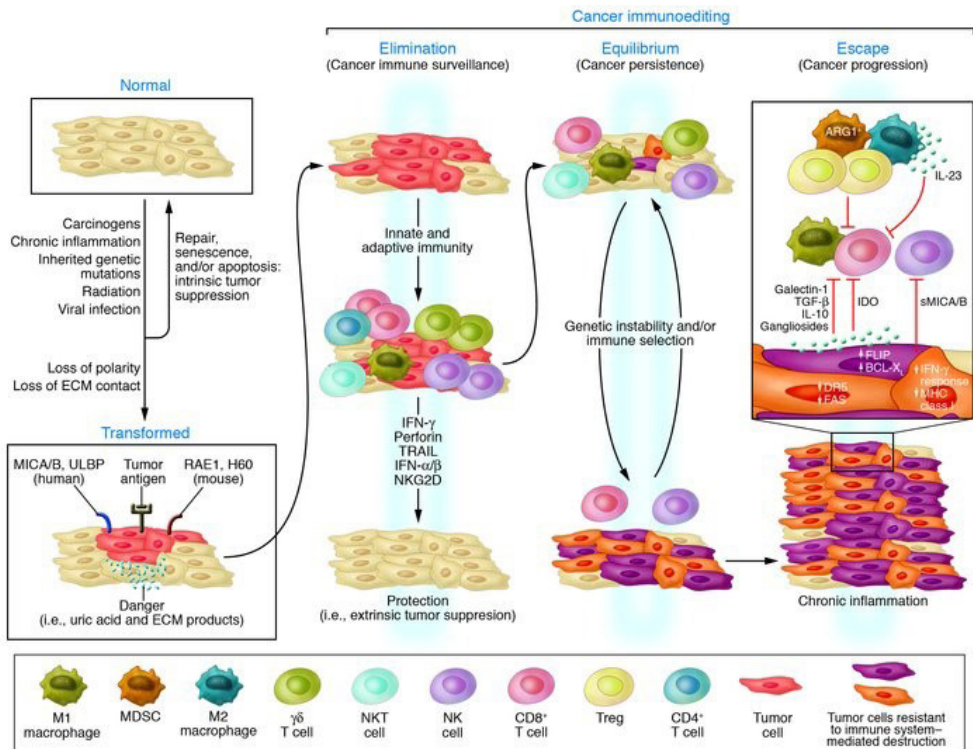
manera muy estricta, la misma se lleva a cabo desde el desarrollo embrionario, pero en las etapas durante las cuales las células T se diferencian en una célula T citotóxica están normalmente reguladas por un binomio celular que se da entre la célula T citotóxica y la célula presentadora de antígeno, en el organismo existen dos tipos de células presentadoras profesionales los macrófagos y las dendríticas. Así sabemos que todos los días estamos expuestos a poderosos carcinogénicos sin embargo afortunadamente no todos llegamos a padecer tumores, debido a que el sistema inmunológico participa en esta defensa, de manera que existen células de nuestro organismo que están sufriendo mutaciones que podrían llevar a generar un proceso carcinogénico, los cambios provocados por esas mutaciones inducen que éstas células tengan una regulación alterada en sus procesos metabólicos como moleculares que en muchas ocasiones esta desregulación puede producir la muerte de esa célula (9). Ocurre entonces que todo el tiempo de nuestra vida el sistema inmunológico en coordinación con el sistema de defensa molecular es capaz de eliminar todas estas células sin que nosotros percibamos aquel accionar, hasta que ocurre un fenómeno muy interesante a pesar de la inmunovigilancia tumoral, los tumores se desarrollan en presencia de un sistema inmune funcional y, por lo tanto, el concepto más adecuadamente actualizado de inmunoedición tumoral (10) corresponde una explicación más completa del papel del sistema inmune en el desarrollo tumoral.

La inmunoedición de las neoplasias puede describirse por tres fases: eliminación, equilibrio y escape (11) (Figura 1). La primera fase de eliminación corresponde a lo que tradicionalmente se ha denominado inmunovigilancia (12), donde involucra tanto las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Durante esta fase, el sistema inmune mantiene controlada una población de células tumorales, detectando, reconociendo y eliminando con éxito la mayoría de sus células que se han desarrollado como resultado de mecanismos supresores intrínsecos fallidos. Sin embargo, la eliminación puede ser completa, cuando todas las células tumorales se eliminan, o son incompletas, cuando solo se elimina una porción de las células tumorales, cuando la eliminación es parcial del tumor, la teoría de la inmunoedición propone que luego puede desarrollarse la segunda fase, el estado de equilibrio entre el sistema inmune y el tumor en desarrollo (13). Durante un variable período de tiempo que puede variar de 5 años a más de 20 años se prevé que algunas células tumorales residuales podrían permanecer inactivas, asintomáticas (9) o que continúen evolucionando, acumulando más cambios (como mutaciones en el ADN o cambios en la expresión génica) que pueden modular los antígenos específicos del tumor y los antígenos inducidos por el estrés que expresan (13). Según como avanza este proceso, el sistema inmunitario ejerce un dominio selectivo al eliminar clones tumorales susceptibles

cuando sea posible, siendo esta acción suficiente para controlar la progresión tumoral, pero casualmente, si la respuesta inmune todavía no logra eliminar completamente el tumor, el proceso deriva en la selección de variantes de células tumorales que desarrollan capacidades para evadir o suprimir la respuesta inmune antitumoral, lo que lleva a la fase de escape (13).

Finalmente, la fase de escape conducida por algunas células tumorales que han adquirido a lo largo de su proceso evolutivo, un fenotipo no inmunogénico (9) o que comprometen una gran cantidad de mecanismos inmunosupresores posibles para atenuar las respuestas inmunitarias antitumorales, por lo tanto, el sistema inmunitario ya no puede contener el crecimiento tumoral y se produce un tumor que crece progresivamente (13). Entonces esta teoría de la inmunoedición del cáncer nos puede explicar porque se generan los tumores después de tanto tiempo de exposición a los carcinógenos (Figura 1).

Figura 1. Inmunioedición del cáncer: de la inmunosupervisión al escape tumoral.

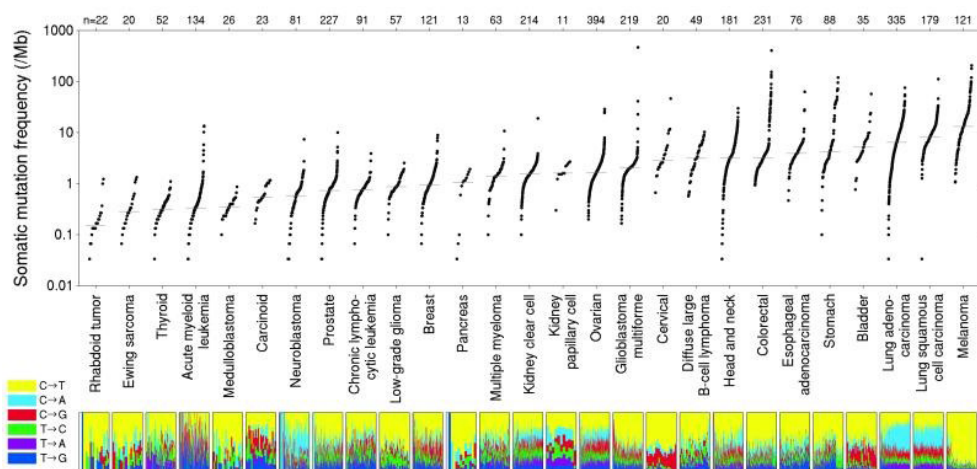


Fuente: Swann & Smyth, 2007.

Esta acumulación de mutaciones ha sido uno de los elementos más interesantes en los estudios actuales que nos permiten conocer realmente los niveles de mutación en los distintos tipos de tumores, mediante la tecnología del análisis de la secuenciación

masiva de varios tumores nos ha permitido advertir desde los tumores que tienen menor proporción de mutaciones hasta tumores que tienen mayor cantidad de mutaciones, entre ellos se encuentran melanoma y pulmón (Figura 2). Ahora si esta mayor proporción de mutaciones permite la generación de más proteínas diferentes que en inmunología lo conocemos como neo-antígenos o antígenos asociados del tumor, entonces podemos actualmente discernir por qué cuando se desarrolla una inmunoterapia los modelos de estudio iniciales son melanoma así como pulmón, considerando que son los tumores en los cuales se ha visto asociado un mayor número de neo-antígenos, por lo tanto, son los que presentan una mayor posibilidad de éxito con una terapia inmunológica (14).

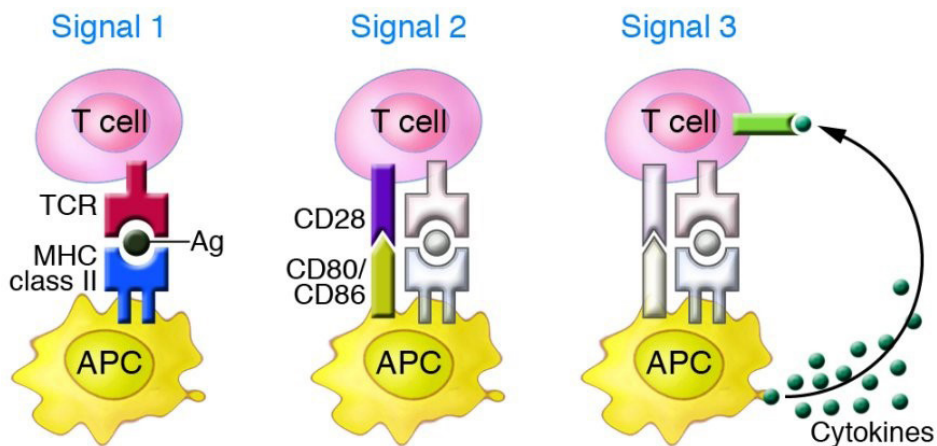
Figura 2. Frecuencias de mutaciones somáticas observadas en 3.083 pares de exones tumorales-normales.



Fuente: Lawrence *et al.*, 2013.

Para que un linfocito T pueda reconocer una célula tumoral y consecuentemente eliminarla, no puede funcionar si no se encuentra también la célula que presenta esos antígenos tumorales, la célula presentadora de antígenos (CPA) como una célula dendrítica, la manera en que un linfocito T pueda eliminar una célula tumoral es a través de un proceso que lleva cabo a través de 3 señales: El primero requiere que la célula presentadora de antígenos precise le presente a los antígenos tumorales en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad a su receptor de célula T (RCT), pero aquello no es suficiente porque además tiene que haber un segundo elemento que consiste en la co-estimulación que también la provee la CPA y, finalmente para que ésta respuesta se lleve a cabo debe haber alrededor un ambiente pro-inflamatorio que lo conocemos actualmente como inflamomasoma, cuando uno de estos tres elementos falla la respuesta inmunológica es inapropiada (15) (Figura 3).

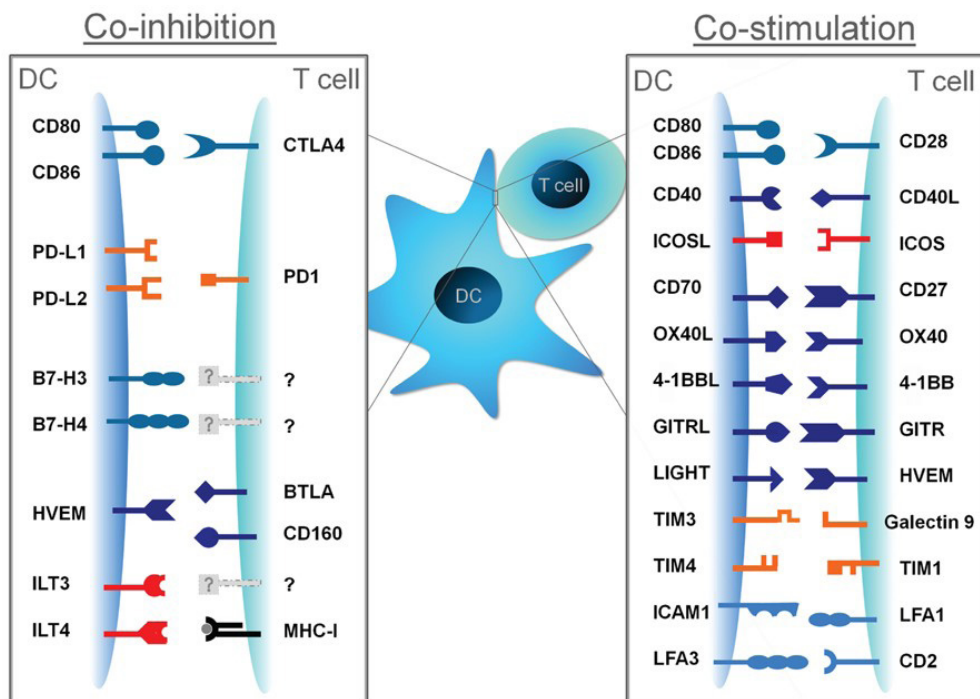
Figura 3. Activación de linfocitos T citotóxicos.



Fuente: Gutcher & Becher, 2007.

Lo que más recientemente se ha podido determinar y ha dado lugar a la inmunoterapia con la que contamos actualmente es la coseñalización conformada por las moléculas coestimuladoras, coinhibitorias junto a sus ligandos afines, que son muy importante en la regulación de la actividad del linfocito T. En lo concerniente a la señal II derivada de CD puede promover la activación de células T cuando es transportada por moléculas coestimuladoras, o puede atenuar las respuestas de células T cuando es transportada por moléculas co-inhibidoras (16) (Figura 4). Normalmente se distingue una serie de moléculas de coestimulación positivo que quiere decir que a través de la activación de estas moléculas la CPA estimula la actividad citotóxica del linfocito, pero se sabe que tiene que regular esa capacidad citotóxica y lo hace a través de la presencia de moléculas de coinhibición para consecuentemente detener la actividad citotóxica, este feedback es muy importante porque cuando estos puntos de control y regulación salen de la normalidad sobrevienen las enfermedades autoinmunes (16). Entonces todas estas moléculas tanto coinhibitorias como coestimuladoras pueden ser un blanco terapéutico para recobrar la actividad de los linfocitos T, sin embargo, son dos de ellas las que se conocen con mayor amplitud siendo consideradas como un blanco y de hecho son los originarios de las inmunoterapias que contamos hoy en día.

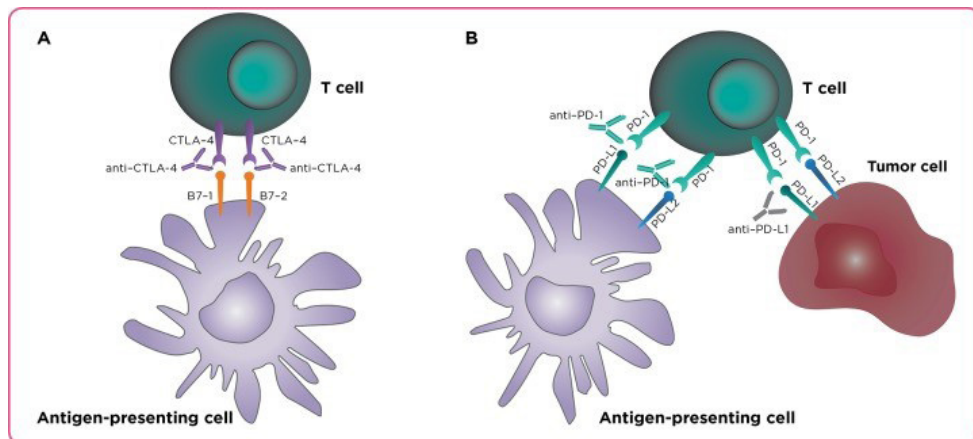
Figura 4. Las moléculas coestimuladoras y coinhibitorias y sus ligandos afines.



Fuente: Bakdash *et al.*, 2013.

Corresponden a, CTLA-4 (Antígeno -4 asociado al linfocito T citotóxico) sólo se expresa en linfocitos T activados, siendo su afinidad muy alta hacia la molécula B7 y PD-1 (Proteína de muerte celular programada 1) tiene variable presentación, el receptor siempre va a estar en el linfocito T sin embargo éste es el último punto de control en la vida de un linfocito, CTLA - 4, no lleva más allá de una inactivación al linfocito T, pero PD-1 además de inactivar al linfocito T puede activar su muerte por apoptosis. Desafortunadamente en este caso el ligando de PD-1, el (PDL-1) no se encuentra únicamente en la CPA también se puede presentar en una célula de origen epitelial y para ello es necesario de un ambiente proinflamatorio. Cada día entendemos mejor los mecanismos que utiliza el cáncer para evitar al sistema inmunológico por lo que podemos desarrollar fármacos dirigidos a esos mecanismos para conseguir que de nuevo el sistema inmunológico pueda controlar el tumor (17) (Figura 5). El objetivo es inclinar el tratamiento en favor de la inmunidad, llevando a la erradicación del tumor o a la supresión por tiempo prolongado del crecimiento tumoral, tiene el potencial de proveer sobrevida durable con una buena calidad de vida para los pacientes con varios tumores sólidos y hematológicos. Por lo tanto, se ha tornado en el nuevo paradigma y los cimientos sobre los cuales construir estrategias de tratamiento sobre el cáncer.

Figura 5. Ipilimumab anticuerpo anti-CTLA-4 bloquea la unión de CTLA-4: B7, permitiendo la señalización coestimuladora y la generación de respuestas de células T antitumorales (A). Anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1 funcionan inhibiendo la unión de PD-1: PD-L1 y restaurando respuestas inmunes antitumorales (B).



Fuente: Kreamer, 2014

2 IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

El avance en la interpretación de los mecanismos de activación y tolerancia inmunes específicamente de los puntos de control como anti CTLA-4 y anti PD 1 ha llevado al importante desarrollo, así como su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) de nuevas terapias que apuntan a inclinar el tratamiento a favor de la inmunoterapia en cáncer.

3 METODOLOGÍA

Esta revisión actualizada describirá la historia, principales mecanismos y la evidencia clínica con respecto al desarrollo de anticuerpos monoclonales que inhiben PD-1, PD-L1 y CTLA-4, así como en base a qué parámetros obtuvieron su aprobación en tumores humanos por la Food and Drug Administration (FDA).

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la revisión bibliográfica se demuestra que la teoría de una respuesta inmune generada en contra las células tumorales han evolucionado de manera activa en las investigaciones en oncología. Dando inicio en 1890, William Coley, cirujano especializado en el sistema óseo, demostró que en pacientes con sarcomas disminuían su tamaño cuando se inocularon con erisipela, posteriormente, desarrolló una versión de esta formulación conocida como “toxinas de Coley” (18). En 1909, Paul Ehrlich planteó que

el cáncer sucede espontáneamente y que el sistema inmunológico puede reconocerlo y protegerse contra él (19). A finales de los 50, Thomas y Burnet formulan la teoría de la inmunovigilancia, que establece que las células efectoras del sistema inmunológico patrullan activamente por el cuerpo para identificar y erradicar las células tumorales incipientes (19). En 1980, cuando los primeros casos de infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fueron descritos, el sarcoma de Kaposi era la principal manifestación en casi un tercio de todos los casos divulgados (20). En 1985, 11 de cada 25 pacientes con cáncer metastásico, que no habían respondido al tratamiento estándar y habían recibido células asesinas autólogas activadas por linfocinas (AAL), combinadas con interleucina-2 (IL-2), demostraron remisiones objetivas (al menos una reducción del 50% del volumen tumoral), sugiriendo que los linfocitos T pueden tener una reactividad antitumoral que puede mediar la regresión del tumor (21). Por el año 1991, Van der Bruggen y cols., demostraron por primera vez *in vitro* que los tumores del melanoma expresan antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citolíticos, derivados del tumor que padecía el paciente (22). En 1995, los puntos de control inmunológico son interpretados como los reguladores de la activación del linfocito T (23). Y finalmente en el año 2000 varios estudios han demostrado la susceptibilidad de los ratones que carecen de células T, B y células T asesinas naturales (NKT) mediante la supresión del gen de activación recombinante 2 (GAR2) producen tumorigénesis espontánea o inducida por carcinógenos (24). En el presente, el papel del sistema inmunológico en el cáncer es investigado activamente.

También se considera básico el aporte de la inmunoección en los tumores, donde en la fase eliminación, tanto las células como las moléculas del sistema inmune innato y adaptativo trabajan juntos para detectar la presencia de tumores en desarrollo para destruirlos antes de volverse clínicamente aparentes. Las células del sistema inmune localizan, reconocen y destruyen las células transformadas previniendo el desarrollo de tumores malignos. Posteriormente una segunda fase, donde las variantes de células tumorales no se eliminan por completo ingresando a una fase de equilibrio donde el sistema inmune controla su crecimiento, aquí las células tumorales permanecen clínicamente inaparentes en el hospedero, esta fase representa un punto de estabilidad potencial de la inmunoección. Finalmente, la fase de escape, como resultado de los cambios que ocurren en las subpoblaciones de células tumorales debido al proceso de inmunoección activo o por respuesta inmune del hospedero, se rompe el estado de equilibrio, dando lugar a la proliferación de estas células, sin restricciones inmunológicas, y la enfermedad se vuelve clínicamente aparente (9, 10, 11, 12, 13, 25).

Dada su importancia como reguladoras de la respuesta inmune celular las moléculas co-señalizadoras han sido actualmente consideradas como blancos inmunoterápicos, concretamente dos moléculas: La de punto de control inhibitoria CTLA-4; que cuando se expresa y se une a su receptor en la CPA evita la activación de las células T inhibitorias, produciendo la tolerancia inmune, un mecanismo regulador para prevenir la autoinmunidad no deseada después de la exposición aguda al antígeno, este fenómeno es explotado por el cáncer para escapar del ataque del sistema inmune. Por lo tanto; el bloqueo de esta molécula reguladora negativa clave en las células T, usando MAbs anti-CTLA-4, ha sido prometedor, como un agente que mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado, en cuanto a la estrategia de tratamiento multimodal también ha sido prometedora, actualmente se encuentra en fase de experimento. El otro punto de control PD1 se mueve a través de la superficie de las células T hacia la sinapsis con las células tumorales, la unión con el PD-L1 en células tumorales inhibe la señalización del receptor de célula T (RCT), produciendo reducción de los niveles de mediadores de prosupervivencia de células T, este es un proceso regulador normal destinado a prevenir la autoinmunidad no deseada después de la exposición aguda al antígeno, pero los tumores regulan positivamente los ligandos PD-1 para “desactivar” las células T y escapar del ataque del sistema inmune. Entonces los MAbs anti-PD-1 bloquean los receptores PD-1 y evitan la señalización inducida por ligando (mediante el acoplamiento de PD-L1 o PD-L2), esto restaura la función antitumoral de las células T específicas del tumor y aumenta la respuesta inmune del paciente. Tomando en consideración éstos dos puntos de control obtenemos que el bloqueo de CTLA-4 restaura la activación de las células T después de la presentación del antígeno por CPA y, posteriormente, evita el agotamiento de las células T a través de PD-1 en el encuentro con una célula tumoral (26). Por lo mencionado la inmunoterapia ha proporcionado esperanza a los pacientes así como ha estimulado las investigaciones al momento en curso de una serie de otras terapias de bloqueo del punto de control inmune, datos han proporcionado evidencia de que el punto de control inmune, los inhibidores, pueden convertirse en opciones de tratamiento para los pacientes con diferentes tipos de cáncer, actualmente está aprobado por la FDA en rápida sucesión, según la tasa de respuesta global (ORR), la supervivencia libre de progresión (PFS) y los puntos finales de supervivencia general (OS), (27) (Tabla 1).

Tabla 1. Anticuerpos aprobados por FDA basados en la tasa de respuesta global (ORR), la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia general (OS), de acorde a la estirpe tumoral.

IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB	NIVOLUMAB	ATEZOLIZUMAB	DURVALUMAB
Melanoma irresacable o metastásico a 1 año 46% vs. 25% OS (30)	Tumores con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) 39.6% ORR (31)	Cáncer urotelial 19.6% ORR (41)	Cáncer de vejiga 23.5% ORR (47, 48)	Cáncer de vejiga ORR 17% (54)
	Cáncer urotelial metastásico (primera línea) 29% ORR (32)	Cáncer escamoso de cabeza y cuello 7.5 meses versus 5.1 meses OS (42)	NSCLC 13.8 meses versus 9.6 meses OS (49, 50, 51, 52)	
	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico (primera línea con pemetrexed/ cisplatino) 55% vs. 29% ORR (33)	Linfoma Hodgkin 65% ORR (43)	Cáncer urotelial 14.8% ORR (53)	
	Linfoma Hodgkin 69% ORR (34)	Melanoma nivolumab con ipilimumab, 11.5 meses versus 6.9 meses PFS (44)		
	NSCLC (primera línea) 10.3 meses versus 6.0 meses PFS (35)	Cáncer renal de células claras – 25 meses versus 19.6 meses OS (45)		
	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello 16% ORR (36)	NSCLC 12.2 meses versus 9.4 meses OS (45)		
	Melanoma (primera línea) a los 33 meses, 50% versus 39% OS (37)	Melanoma 32% ORR (45)		
	Melanoma 24% ORR (38)	Hepatocarcinoma 14.3% ORR (45)		
	Carcinoma avanzado o metastásico de la unión gastroesofágica (tercera línea) 13.3 % ORR (39, 40)	Cáncer colorrectal metastásico progresado deficiente en la reparación (dMMR) e (MSI-H) en (46)		

Compilado por: Maita, 2017

Las aprobaciones por FDA han generado numerosas interrogantes en expertos a cerca de los desafíos actuales en el desarrollo de los inhibidores del punto de control, ninguno puede dudar de que la actividad de las inmunoterapias en diversos tipos de tumores representa un cambio de paradigma en la terapia contra el cáncer (28, 29). Sin embargo, a medida que la inmunoterapia se desarrolla, está claro consigo su “vía rápida de aprobación”, entonces ahora expertos discuten a cerca de las limitaciones observadas, tales como el diseño de los ensayos clínicos; el hecho de que los puntos finales tradicionales pueden quedarse cortos; sus eventos adversos distintos a los obtenidos por la quimioterapia hacen que las inmunoterapias de nueva generación demanden la necesidad de reconsiderar los criterios de respuesta, de comprender la pseudoprogresión, la duración de la terapia, una mejor manera de seleccionar a los pacientes que van a responder, mediante biomarcadores con suficiente sensibilidad como especificidad para predecir e informar respuestas, así como para realizar próximos ensayos hacia combinaciones exitosas(26, 28,29). Además, es importante saber si los inhibidores de punto de control son seguros en pacientes que presentan comorbilidades relacionadas como por ejemplo con enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas; también en aquellos con enfermedades virales subyacentes; en los ancianos o los muy jóvenes.

5 CONCLUSIÓN

El avance en la comprensión de los mecanismos de regulación inmune, así como sus complejas interacciones entre las células tumorales con el sistema inmune han proporcionado una estrategia sólida para el desarrollo de nuevas modalidades de inmunoterapia. Una forma en que las células tumorales pueden evadir la respuesta inmune del cuerpo es mediante el uso de vías de puntos de control inmunológica como CTLA-4, PD-1, PDL-1, por lo tanto, las moléculas de co-señaladoras son blancos inmunoterápicos inhibidores relevantes en los tratamientos con inmunoterapia para los pacientes con diferentes tipos de cáncer y representan un nuevo modelo clínico con dificultades en su valoración de respuesta, así como efectos adversos. El éxito de la inmunoterapia del cáncer consistirá en identificar antígenos u objetivos tumorales óptimos, además desarrollar biomarcadores predictivos y superar problemas de toxicidad.

REFERENCIAS

1. Martin-Liberal, J., Hierro, C., de Olza, M. O., & Rodon, J. (2017). Immuno-Oncology: The Third Paradigm in Early Drug Development. *Targeted oncology*, 12(2), 125-138.
2. Palucka, A. K., & Coussens, L. M. (2016). The basis of oncoimmunology. *Cell*, 164(6), 1233-1247.

3. Bolon, B., & Aeffner, F. (2017). A Primer for Oncoimmunology (Immunooncology). *Toxicologic Pathology*, 45(5), 584-588.
4. Hoos, A. (2016). Development of immuno-oncology drugs [mdash] from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nature reviews Drug discovery*, 15(4), 235-247.
5. Cann, S. H., Van Netten, J. P., & Van Netten, C. (2003). Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgraduate medical journal*, 79(938), 672-680.
6. Nagorsen, D., Scheibenbogen, C., Marincola, F. M., Letsch, A., & Keilholz, U. (2003). Natural T cell immunity against cancer. *Clinical Cancer Research*, 9(12), 4296-4303.
7. Kim, R., Emi, M., & Tanabe, K. (2007). Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*, 121(1), 1-14.
8. American Association for the Advancement of Science. (2013). Notable Developments.
9. López, Á. G., Seoane, J. M., & Sanjuán, M. A. (2017). Dynamics of the cell-mediated immune response to tumour growth. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 375(2096), 20160291.
10. Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004). The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 329-360.
11. Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, 3(11), 991-998.
12. Teng, M. W., Swann, J. B., Koebel, C. M., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2008). Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer. *Journal of leukocyte biology*, 84(4), 988-993.
13. Swann, J. B., & Smyth, M. J. (2007). Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1137.
14. Lawrence, M. S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G. V., Cibulskis, K., Sivachenko, A., ... & Kiezun, A. (2013). Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 499(7457), 214-218.
15. Gutcher, I., & Becher, B. (2007). APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1119.
16. Bakdash, G., Sittig, S. P., van Dijk, T., Figdor, C. G., & de Vries, I. J. M. (2013). The nature of activatory and tolerogenic dendritic cell-derived signal II. *Frontiers in immunology*, 4.
17. Kreamer, K. M. (2014). Immune checkpoint blockade: a new paradigm in treating advanced cancer. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 5(6), 418.
18. McCarthy, E. F. (2006). The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *The Iowa orthopaedic journal*, 26, 154.
19. Ichim, C. V. (2005). Revisiting immunosurveillance and immunostimulation: Implications for cancer immunotherapy. *Journal of translational medicine*, 3(1), 8.
20. Warpe, B. M. (2014). Kaposi sarcoma as initial presentation of HIV infection. *North American journal of medical sciences*, 6(12), 650.

21. Phillips, J. H., Gemlo, B. T., Myers, W. W., Rayner, A. A., & Lanier, L. L. (1987). In vivo and in vitro activation of natural killer cells in advanced cancer patients undergoing combined recombinant interleukin-2 and LAK cell therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 5(12), 1933-1941.
22. Van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., Lurquin, C., De Plaen, E., Van den Eynde, B., ... & Boon, T. (1991). A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 254(5038), 1643-1647.
23. Marraco, S. A. F., Neubert, N. J., Verdeil, G., & Speiser, D. E. (2015). Inhibitory receptors beyond T cell exhaustion. *Frontiers in immunology*, 6.
24. Karo, J. M., Schatz, D. G., & Sun, J. C. (2014). The RAG recombinase dictates functional heterogeneity and cellular fitness in natural killer cells. *Cell*, 159(1), 94-107.
25. Quezada, S. A., Peggs, K. S., Simpson, T. R., & Allison, J. P. (2011). Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunological reviews*, 241(1), 104-118.
26. Zang, X., & Allison, J. P. (2007). The B7 family and cancer therapy: costimulation and coinhibition. *Clinical cancer research*, 13(18), 5271-5279.
27. Bates, S. E. (2017). Refining Immunotherapy Approvals.
28. Kazandjian, D., Keegan, P., Suzman, D. L., Pazdur, R., & Blumenthal, G. M. (2017, February). Characterization of outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors past RECIST version 1.1-defined disease progression in clinical trials. In *Seminars in Oncology* (Vol. 44, No. 1, pp. 3-7). WB Saunder.
29. Champiat, S., Dercle, L., Ammari, S., Massard, C., Hollebecque, A., Postel-Vinay, S., ... & Féré, C. (2016). Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clinical Cancer Research*.
30. Cameron, F., Whiteside, G., & Perry, C. (2011). Ipilimumab. *Drugs*, 71(8), 1093-1104.
31. US Food and Drug Administration. (2017). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication.
32. Plimack, E. R., Bellmunt, J., Gupta, S., Berger, R., Chow, L. Q., Juco, J., ... & O'Donnell, P. H. (2017). Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 18(2), 212-220.
33. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.
34. FDA Approves Merck's Keytruda® (pembrolizumab) for adult and pediatric patients with classical hodgkin lymphoma (cHL) refractory to treatment, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy [news release]. New Jersey. Merck's website. <http://www.mrknewsroom.com/news-release/corporate-news/fda-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-adult-and-pediatric-patients->. Accessed March 15, 2017.
35. Dang, T. O., Ogunniyi, A., Barbee, M. S., & Drilon, A. (2016). Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 16(1), 13-20.

36. Larkins, E., Blumenthal, G. M., Yuan, W., He, K., Sridhara, R., Subramaniam, S., ... & McKee, A. E. (2017). FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. *The oncologist*, 22(7), 873-878.
37. Poole, R. M. (2014). Pembrolizumab: first global approval. *Drugs*, 74(16), 1973-1981.
38. Chuk, M. K., Chang, J. T., Theoret, M. R., Sampene, E., He, K., Weis, S. L., ... & Zhao, H. (2017). FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*, clincanres-0663.
39. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm
40. Joshi, S. S., Maron, S. B., & Catenacci, D. V. (2017). Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncology*, (0).
41. Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A., Bedke, J., ... & Arranz, J. Á. (2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 312-322.
42. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 6009).
43. Goodman, A., Patel, S. P., & Kurzrock, R. (2017). PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(4), 203-220.
44. U.S. Food and Drug Administration: Nivolumab in combination with ipilimumab. Available at www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465274.htm. Accessed October 7, 2015.
45. Chargualaf, M. J. Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb Co.) – all entries and PAPs. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s041lbl.pdf
46. Overman, M. J., McDermott, R., Leach, J. L., Lonardi, S., Lenz, H. J., Morse, M. A., ... & Goldberg, M. V. (2017). Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(9), 1182-1191.
47. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017; 389(10064):67-76.
48. Hoffman-Censits JH, Grivas P, Van Der Heijden MS, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 2S; abstr 355).
49. Barlesi F, Park K, Ciardiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. Presented at: 2016 ESMO Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract for LBA44.
50. Besse B, Johnson M, Jänne PA, et al. Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 25-29; Vienna, Austria. Abstract 16LBA.

51. Vansteenkiste J, Fehrenbacher L, Spira AI, et al. Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 25-29; Vienna, Austria. Abstract 14LBA.
52. Spira AI, Park K, Mazières J, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol*. 2015; (suppl; abstr 8010).
53. Roche receives EU approval of TECENTRIQ® (atezolizumab) in a specific type of metastatic lung cancer and two types of metastatic bladder cancer. <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-09-22c.htm>. Accessed September 25, 2017.
54. Durvalumab (Imfinzi) [news release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; May 1, 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm555930.htm>. Accessed May 1, 2017.

SOBRE O ORGANIZADOR

Dr. Juan Carlos Cancino Díaz - Egresado de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), México, con la licenciatura en Ingeniero Bioquímico. Estudios de posgrado en la misma institución con la especialidad de maestría en Bioquímica y doctorado en Inmunología. Actualmente es profesor e investigador de la ENCB-IPN impartiendo la cátedra de Microbiología veterinaria para los Químicos Bacteriólogos Parasitólogos. El área de investigación es sobre el estudio de la biología de *Staphylococcus epidermidis*, con una alta producción de artículos científicos en revistas científicas de prestigio. Ha desempeñado como director de tesis de licenciatura, maestría y doctorado. Tiene una patente otorgada por el instituto mexicano de la propiedad intelectual y cuatro en curso de aprobación. Es miembro del sistema nacional de investigadores de México nivel II. Es editor de un libro sobre *Staphylococcus epidermidis* que está en curso de publicación y cinco capítulos de libro sobre su área de investigación.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácido cítrico 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149
Ácido málico 143, 145, 146, 148, 149
Ácido oxálico 143, 145, 146, 148, 149
Anticuerpos 106, 115, 118, 125
Arte 32, 33, 34, 38, 45, 46, 85
Aspergillus niger 134, 139, 141, 143, 144, 151, 152
Aulas de grupo 71, 72

B

Banano 132, 133, 134, 138, 140, 141, 142
Biofiligrana® 33, 43
Biofilm 124, 125, 127, 128, 129, 130, 131
Biomecânica 39, 71, 73, 80, 83
Burnout 1, 3, 5, 8, 104

C

Cáncer 106, 107, 108, 109, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123
Corpo 19, 20, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 65, 76, 77
COVID-19 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105

D

Doenças Neuromusculares 49, 50, 60, 61

E

Enfermagem 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 28, 31, 48, 49, 59, 60, 61, 62, 85
Enfermeiro Gerente 9
Enfermeiros 7, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 50
Experiência Vivida de Doença 19, 25, 31

F

Fenomenologia 19, 32
Fisiologia 70, 71
Fitopatógenos 132, 133, 141, 142

Força submáxima 64

I

Inibição 132, 133, 135, 138, 139

Inibidores del punto de control 106, 119

Imunoterapia 106, 107, 109, 112, 113, 115, 117, 119

J

Joalharía 33, 34, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 46

M

Medicamentos 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

Medicina 32, 33, 35, 36, 38, 45, 48, 60, 61, 107, 124

Medio de fermentación 143, 145, 147, 148

Medo 24, 26, 29, 35, 65, 66, 70, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103

Melhoria Contínua da Qualidade 9, 10, 11, 12, 14, 17

Monoclonales 106, 115

Mulheres 57, 71, 76, 87, 98, 100, 103

N

Necessidades 12, 35, 36, 37, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 62

Neutrophiles 124

Nurse Management 1, 3

Nursing Practice Environment 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

P

Post-cosecha 132, 134

Primary Health Care 1, 3, 6, 7, 8

Privação visual 64, 66, 68, 69, 70

Q

Quality of Nursing Care 1, 2, 3, 4, 5

R

Respostas agudas 71, 81

S

Saúde da Família 49, 60

Saúde mental 88, 89, 90, 102

Staphylococcus epidermidis 124, 125, 130, 131

T

Trauma psicológico 88

Turnover 1, 2, 3, 4, 5, 8

Símbolos

10RM 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70