

Inmunoterapias y virus oncolíticos: perspectiva en cáncer de próstata

Mariana Bereth Minor-Pérez¹ y Sara Elisa Herrera-Rodríguez^{1*}

¹Subsede Sureste, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco. Tablaje Catastral 31264 Km 5.5 Carretera Sierra Papacal-Chuburná Puerto Parque Científico Tecnológico de Yucatán. Mérida, Yucatán, 97302, México.

*Autor de correspondencia: sherrera@ciatej.mx

Palabras clave:

cáncer, inmunoterapia, microambiente tumoral, sistema inmune, terapias.

Resumen

En México, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en incidencias en hombres, y el quinto como causa de muerte por cáncer. A nivel mundial, ocupa el cuarto lugar en incidencias y el octavo en mortalidad. Su tratamiento a largo plazo es complicado debido a la progresión a cáncer de próstata metastático resistente a la castración que suele ocurrir aún tras la terapia inicial de privación de andrógenos, y la baja supervivencia de los pacientes, sobre todo cuando la detección se da en etapas tardías. El desarrollo de inmunoterapias ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes al plantear variadas rutas de tratamientos, que van desde la aplicación de fármacos especializados, a la inducción de cierta respuesta inmune por el mismo paciente, generando terapias más eficientes y con efectos secundarios más leves. En el presente trabajo se describe el funcionamiento general de algunas inmunoterapias vigentes y se ofrece una perspectiva hacia la introducción de los virus oncolíticos como un auxiliar o alternativa para estas.

Introducción

El cáncer de próstata es el crecimiento descontrolado de células malignas de la próstata (Instituto de Salud para el Bienestar, 2022) y en su aparición influyen diversos factores como la edad, genética, ciertos estilos de vida y la ascendencia. Mundialmente, el cáncer de próstata es el cuarto en incidencia y la octava causa de muerte por cáncer. En el año 2022, en México la incidencia fue de 18,197 casos, causó 2670 muertes (Cancer Today, s. f.) y según un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública de 1980 al 2013, en este periodo fallecieron 114,616 hombres

Enfoques Transdisciplinarios:
Ciencia y Sociedad, 3(1), 119-132.
ISSN. 3061-709X. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14708284>

Recibido: 04 de octubre 2024
Revisado: 20 de noviembre 2024
Aceptado: 15 de diciembre 2024
Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



con edad promedio de 76.5 años, por esta enfermedad, con un crecimiento anual sostenido del 2.3% que varía según el grado de marginación estatal (Mortalidad por cáncer de próstata en México a lo largo de tres décadas, 2020) De acuerdo con la segunda edición (2023) del Protocolo de Atención Integral del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el en el tercer nivel de atención a pacientes de cáncer de próstata los tratamientos son variados y dependen del grupo de riesgo; la vigilancia activa (riesgo bajo o muy bajo), la prostatectomía radical con o sin linfadenectomía (riesgo alto, muy alto y localmente avanzado) y radioterapia (riesgo bajo y muy bajo); adicionalmente, se describen diversos fármacos como tratamiento sistémico para el CaP en sus distintas etapas, como la Abiraterona, Denosumab, o Ketoconazol. Estos tratamientos pueden ser empleados al mismo tiempo que con Terapia de Bloqueo androgénico Total (BAT) y docetaxel. El BAT es una terapia basada en la acción sobre el receptor de andrógenos, administrando medicamentos con efecto antiandrógeno o bien la extirpación de los tejidos (testículos); se usa comúnmente como acompañamiento a la radioterapia tras la prostatectomía, o como una terapia en sí misma cuando el cáncer ya no responde a la cirugía o radiación, si existe riesgo de recurrencia, o la sobrevivencia del paciente no supera los 5 años. También se emplea cuando el cáncer localizado ha desarrollado resistencia a la castración, con el objetivo de mantener bajos los niveles de testosterona; sin embargo, la principal desventaja del BAT es su influencia sobre los niveles de hormonas, que puede llegar a tener efectos importantes en el paciente y que, eventualmente, cualquier cáncer de próstata se volverá resistente y la prognosis no es buena, aun cuando los niveles de testosterona estén muy bajos, semejante a un nivel de castración (Téllez-Bañuelos et al., 2023). Todo lo anterior hace que la terapia tradicional del cáncer de próstata sea muy compleja y dependiente de una supervisión constante del cáncer y su progresión. A pesar de que existen algunos estudios para intentar determinar la relación entre mortalidad e incidencia del cáncer de próstata (Gupta & Shukla, 2022; Joniau et al., 2013; Luisa, 2023; Silberstein et al., 2013), la información aún no es suficiente para poder determinar qué terapia, conjunto de ellas o si la cirugía tiene un mejor efecto en la supervivencia general de los pacientes (Silberstein et al., 2013). En general, es muy complicado predecir la respuesta que tendrá cada paciente al tratamiento, esto probablemente a causa de las variables que cambian entre individuos, tipo y etapa del cáncer, y los mecanismos de inmunosupresión propios de cada enfermedad (Gupta & Shukla, 2022).

El defecto de terapias convencionales siempre ha sido la recurrencia de la enfermedad, resultado de células tumorales remanentes a la cirugía e ineficiencia de la quimioterapia o radioterapia. Por ello, la inmunoterapia ha abierto las puertas a



una alternativa, con el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes por medio de una inhibición específica y continua de los diversos puntos de control por los que los tumores logran sobrevivir en el cuerpo.

Tratamientos para el cáncer de próstata.

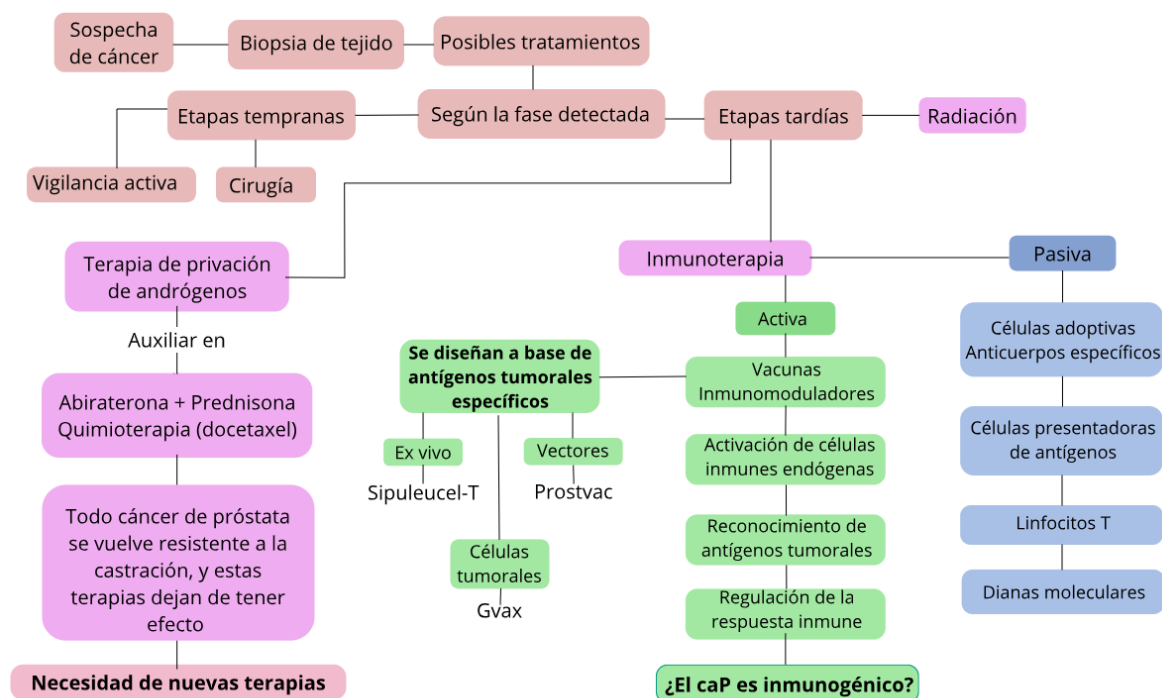


Figura 1. Etapas y tratamientos para el cáncer de próstata

Fuente: Adaptado de Sarmiento-Rubiano, L. A. (2015). Antígenos asociados a tumores y su potencial uso en el tratamiento del cáncer. *Revista Salud Uninorte*, 31(1), 118-137.

El uso de inmunoterapias no se establece en el Protocolo de Atención Integral, pero sí se presenta en la NOM-048-SSA2-2017, donde se describen el Sipuleucel-T y el Denosumab, un anticuerpo monoclonal, como opciones de tratamiento, sin dar detalles sobre su uso ni disponibilidad. Según la American Cancer Society, las inmunoterapias se consideran una opción de tratamiento para cáncer en etapas avanzadas, sobre todo en aquellos que son incurables, pero sí tratables. Las inmunoterapias son una serie de tratamientos contra el cáncer que ayudan al cuerpo a combatir esta enfermedad valiéndose de mecanismos del sistema inmune (Immunotherapy for Cancer - NCI, 2015). Dentro de las inmunoterapias existen distintas clasificaciones, principalmente en función a su origen y mecanismo de acción. En este escrito se pretende abordar alguna de las existentes.



Mecanismos de las inmunoterapias en cáncer de próstata

El cáncer de próstata se considera un tumor frío, pertenece al grupo de tumores que no suelen generar una respuesta inmune fuerte debido a que se rodean con células con la capacidad de suprimir la respuesta inmune por medio de diversos mecanismos que impiden la entrada de activación e infiltración de células T. En la Figura 2 se resumen las estrategias vigentes para el tratamiento por inmunoterapias del cáncer de próstata (Téllez-Bañuelos et al., 2023).

Mecanismos de acción de inmunoterapias

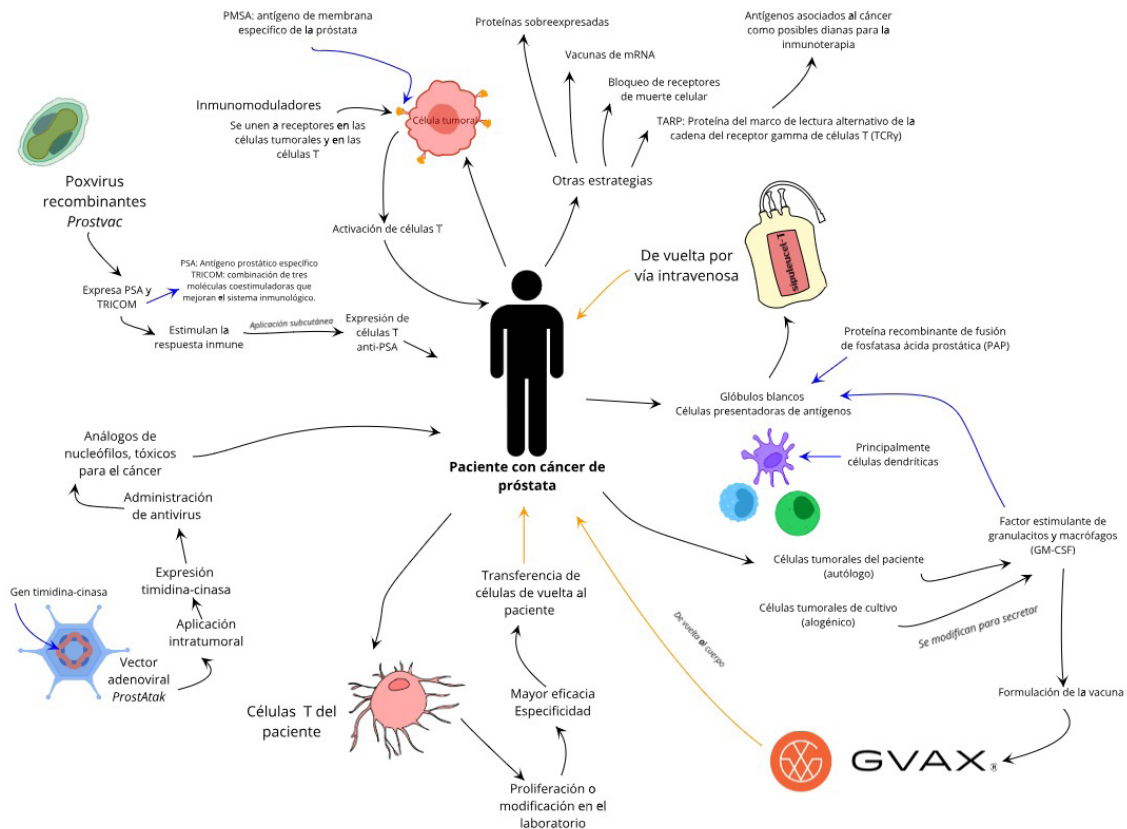


Figura 2. Mecanismos de acción de las inmunoterapias en cáncer de próstata

Fuente:

Hasta ahora las pruebas clínicas de inmunoterapias en cáncer de próstata se han enfocado en la supresión de un único mecanismo; sin embargo, el microambiente tumoral del cáncer de próstata es altamente inmunosupresor, en esto influye más de un factor: los linfocitos T reguladores, macrófagos asociados a tumores y células supresoras derivadas de mieloides, las secreciones de células estromales tumorales y fibroblastos, la producción de adenosina y del factor de crecimiento tumoral beta y su potencial inmunosupresor (Stultz & Fong, 2021).



Entre las ventajas de la inmunoterapia están su precisión al atacar únicamente células cancerosas, su dinamismo al poder adaptarse continuamente con los posibles cambios en los tumores y el sistema inmune del individuo, al igual que su capacidad de generar una “memoria” a partir de la presencia del cáncer en el cuerpo. Las inmunoterapias emplean los distintos mecanismos fundamentales para la supervivencia del cáncer e interfieren con ellos, aunque también existen aquellas cuyo objetivo es brindar “herramientas” al sistema inmune para combatir el cáncer: aumentan la cantidad de células inmunes, las acercan a las células cancerosas o mejoran la señalización que les permitirá encontrarlas (Cancer Research Institute, s. f.).

Vacunas contra el cáncer

Las vacunas contra el cáncer tienen un funcionamiento similar a las vacunas convencionales; ayudan a que el sistema inmunitario reconozca a las células cancerosas y las pueda eliminar más fácilmente, utilizando blancos en los tumores que los distinguen de las células normales como la fosfatasa ácida prostática (PAP), que se sobre expresa en las células de cáncer de próstata (Vacunas contra el cáncer, s. f.) o los antígenos asociados a tumores (TAAs), que se suelen sobre expresar en células cancerosas (Sarmiento-Rubiano, 2015; Téllez-Bañuelos et al., 2023). Las vacunas pueden ser de tres orígenes: las mismas células tumorales, antígenos asociados a tumores específicos para cierto tipo de cáncer, o células dendríticas. Ya existen varias terapias aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), entre ellas la más conocida es la vacuna Sipuleucel-T, el único producto inmune celular autólogo aprobado en cáncer de próstata metastático resistente a la castración (Liang et al., 2023). Este tratamiento consiste en obtener células inmunes del paciente (glóbulos blancos y células dendríticas presentadoras de antígenos) y estimularlas *in vitro* con un antígeno de proteína de fusión recombinante que contiene fosfatasa ácida prostática (PAP) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), para “entrenar” a las células para reconocer a las células de cáncer de próstata (Thara et al., 2011). Después, los glóbulos blancos se devuelven al paciente por vía intravenosa, de este modo se espera ataquen al cáncer de próstata de manera selectiva. A pesar de que esta terapia es común, no logra reducir el crecimiento tumoral, ni reducir los niveles de antígeno prostático. Se encuentra limitada un aumento en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, siempre y cuando presenten pocos o ningún síntoma. Según ensayos clínicos, el Sipuleucel-T logró reducir el riesgo de muerte y aumentar la supervivencia de los pacientes que recibieron este tratamiento, pero no se encontraron diferencias significativas con respecto al lapso promedio de progresión de la enfermedad. Otra desventaja del Sipuleucel-T es la presencia de efectos secun-



darios, que pueden ir de leves a moderados e incluyen fatiga, escalofríos, dolor de espalda, fiebre, dolores articulares y náuseas, además de la posibilidad de desencadenar una respuesta autoinmunomodulatoria no deseada hacia otras terapias y tratamientos futuros (Slovin, 2017).

Se sabe que cualquier tratamiento tendrá, inevitablemente, algún tipo de efecto secundario inmediato o después de una exposición prolongada. Entre la inmunoterapia existe la viroterapia, que es el uso de virus oncolíticos modificados genéticamente para infectar y replicarse dentro de células tumorales de manera exclusiva y específica, lo que la vuelve prometedora para ser utilizada en tratamiento de pacientes con cáncer; sin embargo, la investigación con respecto a virus oncolíticos es reciente; comenzó a desarrollarse a partir de la década de los 50 (Fatima et al., 2023; Kelly & Russell, 2007). Los primeros reportes describen la regresión de cánceres en pacientes que adquirieron o con infecciones virales. A partir de esta premisa empezó la idea de la viroterapia para una opción como tratamiento en cáncer.

Inhibidores de puntos de control inmunitario

La terapia basada en el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario está representada por los inhibidores de PD-1/PD-L1 (nivolumab) y los inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab) y funcionan de modo similar. En condiciones normales, las proteínas de la superficie de células T se unen a proteínas presentes en células tumorales, generando una señal de “apagado” hacia las células T que evita que ataquen a dichas células tumorales (Immune Checkpoint Inhibitors - NCI, 2019). Los inhibidores de PD-1/PD-L1 (pembrolizumab) se unen tanto a la célula tumoral como al linfocito T para evitar que se transmita la señal de apagado del linfocito, mientras que los inhibidores de CTLA-4 se unen al linfocito T para evitar que las células presentadoras de antígenos lo hagan y lo inactiven de este modo, permitiendo que los linfocitos T ataquen a las células tumorales (Liang et al., 2023; D.-R. Wang et al., 2022).

Inhibición de las proteínas de punto de control PD-1 y PD-L1.

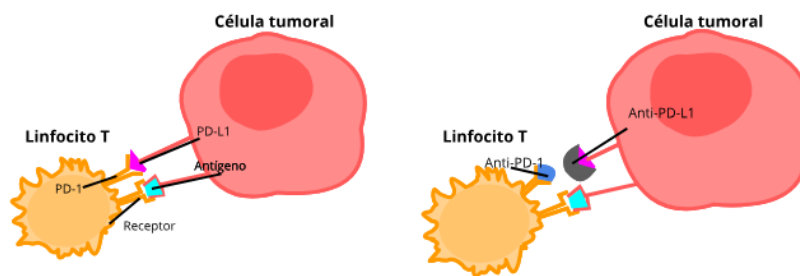


Figura 3. Esquema del funcionamiento de inhibidores de PD-1/PD-L1

Fuente: Adaptado de Wang, D.-R., Wu, X.-L., & Sun, Y.-L. (2022). Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-27. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01136-2>

Inhibición de la proteína de punto de control CTLA-4.

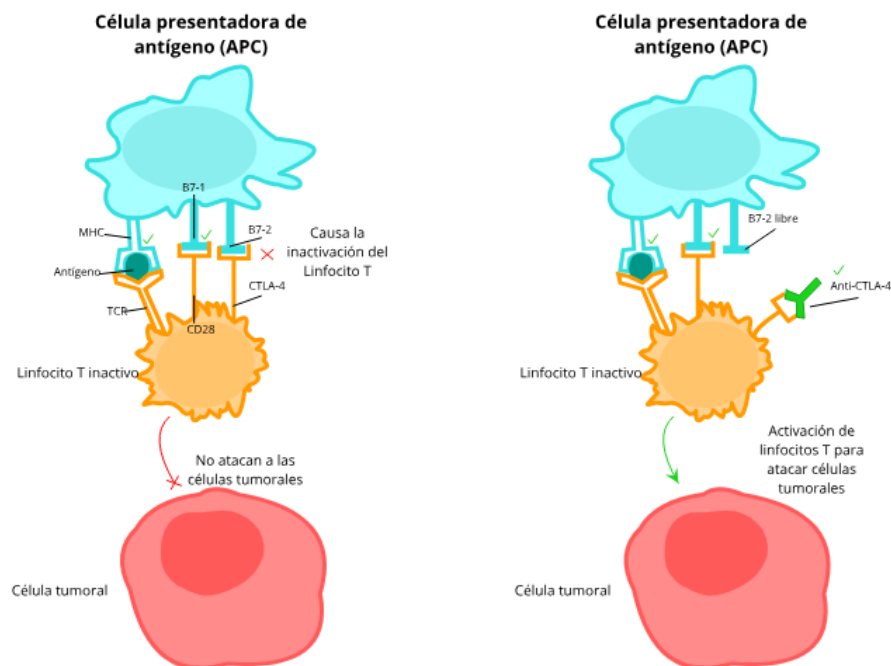


Figura 4. Esquema del funcionamiento de los inhibidores de CTLA-4

Fuente: Adaptado de: Definition of immune checkpoint inhibitor—NCI Dictionary of Cancer Terms—NCI (2011, febrero 2). <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>

Moduladores del sistema inmune: citocinas en la inmunoterapia

Las citocinas son proteínas pequeñas, importantes en la señalización entre glóbulos blancos y cruciales para el control del crecimiento y actividad de otras células inmunes. Las más comunes son las interleucinas y los interferones que se usan para el tratamiento de cáncer; favorecen la respuesta inmune del cuerpo contra el cáncer valiéndose de las citoquinas, por ejemplo: estas proteínas de los glóbulos blancos se utilizan como tratamiento para el cáncer (interferones, interleucinas) o al momento de reducir los efectos secundarios causados por el daño a las células sanguíneas que resulta de otros tratamientos como la quimioterapia. Se les conoce como factores de crecimiento hematopoyético, a este grupo pertenece el GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (Conlon et al., 2019; D.-R. Wang et al., 2022).

Dentro de esta categoría también entran fármacos que estimulan al sistema inmune y provocan la liberación de interleucinas (IL). Se emplea la IL-2, aprobada por la FDA, para cáncer de riñón y melanoma metastático, en tratamientos por sí sola o como auxiliar de quimioterapia o Interferón alfa ($IFN\alpha$), las cuales ayudan



a evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos. El IFN α fue la primera citocina aprobada para el tratamiento de cáncer en seres humanos en 1986, años más tarde, en 1992, se aprobó el uso de IL-2 para carcinoma renal metastático y en 1998 para melanoma metastático (Conlon et al., 2019; Mirlekar & Pylayeva-Gupta, 2021).

Virus para uso en inmunoterapia

En 2015 la FDA aprobó una terapia con virus oncolíticos basada en el Virus del Herpes Simplex (HSV) para el melanoma avanzado. En Japón se le otorgó una aprobación provisional a otro HSV para la terapia intratumoral de pacientes con glioma que no puede ser operado. Este es un avance de suma relevancia, ya que antes de este suceso los cánceres de piel eran los únicos aprobados para ser tratados por virus oncolíticos en Estados Unidos (Russell et al., 2022). En el mundo se han aprobado a la fecha cuatro terapias basadas en el uso de virus oncolíticos: T-VEC en Estados Unidos, Delytact para glioma maligno en Japón (2021), H101 para carcinoma nasofaríngeo en China (2005) y ECHO-7, un picornavirus para Melanoma aprobado en Latvia (2004) (Rahman & McFadden, 2021). El desarrollo de este tipo de terapias se ha visto ralentizado por las limitantes que tienen al momento de la infección. Es importante que el paciente no haya sido expuesto a los virus previamente para que no tenga inmunidad contra él, además es necesario que se puedan producirse en dosis altas de manera eficiente (Volovat et al., 2024). Con el avance de las técnicas de biología molecular el potencial de estos tratamientos se ha elevado mucho, al dejar de ser solo agentes citolíticos, y en cambio convertirse en medios por los que es posible atacar directamente los marcadores de cáncer o replicarse selectivamente en células tumorales, sin dañar las células sanas (Lin et al., 2023).

Ventajas de los virus con respecto a las inmunoterapias

Los virus oncolíticos son aquellos que se utilizan en terapias contra el cáncer, ya que suelen ser inocuos para el ser humano y su replicación mejora dentro de las células cancerosas, aprovechando las deficiencias en sus mecanismos de defensa. Con las modificaciones que se les realizan, los virus son capaces de reconocer y penetrar únicamente células tumorales, usualmente gracias a la ausencia de genes supresores de tumores, como p53. En el caso del cáncer de próstata, es posible considerar un mecanismo de entrada que utilice sus altos niveles de ácido siálico como dianas para tratamientos nuevos (Orozco-Moreno et al., 2023). Los virus oncolíticos superan a las terapias convencionales y a las inmunoterapias al tener un rango más amplio de rutas de acción contra las células tumorales. La mayoría pueden generar una respuesta autoinmune al activar rutas de respuesta antitumoral y liberar antígenos



tumorales, además, son un excelente auxiliar al momento de utilizar terapias combinadas gracias a la complejidad de los mecanismos necesarios para que los virus logren tener un efecto en el microambiente tumoral. La mayoría de los virus que se evalúan son virus de RNA monocatenario y de DNA de doble cadena, con sus propias ventajas y desventajas. En algunos casos se emplean virus nativos que han sido atenuados o vectores genéticamente modificados (Lin et al., 2023).

Mecanismos antitumorales de los virus oncolíticos

Los virus oncolíticos pueden inducir la muerte de las células tumorales de más de una forma (Ilustración 5): Lisis directa, en la que los virus se reproducen en grandes cantidades dentro de las células, lo que daña su estructura y genera estrés, que a su vez activa rutas de citólisis (ruptura de la membrana) y apoptosis; remodelación del microambiente tumoral, en la que los virus favorecen un ambiente tumoral “cálido”, que permite la acción del sistema inmune del paciente. A su vez, este mecanismo tiene diversas rutas, que suelen involucrar inflamación local inducida por el virus, y la regulación indirecta de apoptosis en las células tumorales infectadas y no infectadas; El gene targeting por virus oncolíticos utiliza las alteraciones que tienen las células tumorales, y las aprovechan para activar una respuesta inmune como la apoptosis, o para infectar células cercanas; la disrupción del sistema vascular tumoral entorpece la angiogénesis, destruye las células del sistema vascular tumoral, causa agregación celular y ralentiza el flujo sanguíneo, lo que genera estrés en las células tumorales; la reprogramación metabólica de las células tumorales se da cuando los virus utilizan los recursos que una célula normalmente utilizaría (aminoácidos, lípidos, ácidos nucleicos), y los emplean para su propia replicación; y muerte celular inmunogénica (ICD, por sus siglas en inglés). La ICD por virus oncolíticos se puede dar por apoptosis, necrosis o necroptosis, piroptosis y autofagia. En la apoptosis, los virus causan la muerte celular por medio de rutas mediadas por receptores, regulan la unión de los ligandos a estos receptores, iniciando una cascada de señalización para apoptosis extrínseca. La necrosis es una ruta de muerte incontrolada que se caracteriza por la ruptura de la membrana plasmática e inflamación de los organelos; está causada por factores de estrés que activarán el inflamosoma. Esta ruta de muerte celular no se suele utilizar mucho, pero sí hay modificaciones a los virus, que tienen como objetivo activar sustancias que lleven a ella. En comparación con la necrosis, la necroptosis ha sido más estudiada como una posible ruta de muerte celular por virus oncolíticos. Es independiente de caspasas y en cambio requiere de la activación de cinasas RIPK1 y RIPK3 para formar el necrosoma, que fosforilará y activará proteínas similares a las cinasas de linaje mixto, lo que a su vez permea la



membrana y causa la liberación de DAMPS. En la piroptosis los virus oncolíticos pueden regular la ruta de muerte celular inflamatoria piroptótica, que lleva a una reducción del tamaño del tumor o remisión y también a la liberación de citocinas proinflamatorias que activarán una respuesta antitumoral adicional. La autofagia, por su parte, es un tipo de muerte celular en el que la célula descompondrá moléculas dañadas o anormales dentro de su citoplasma para utilizarlas en otras funciones celulares importantes, y se da principalmente en periodos de estrés o ayuno. Los virus oncolíticos tienen la capacidad de inducir este tipo de muerte celular al activar el autofagosoma o mejorar su efecto al incluir la síntesis de moléculas relacionadas a la autofagia en las secuencias de los virus (Volovat et al., 2024).

Mecanismos de acción de los virus oncolíticos

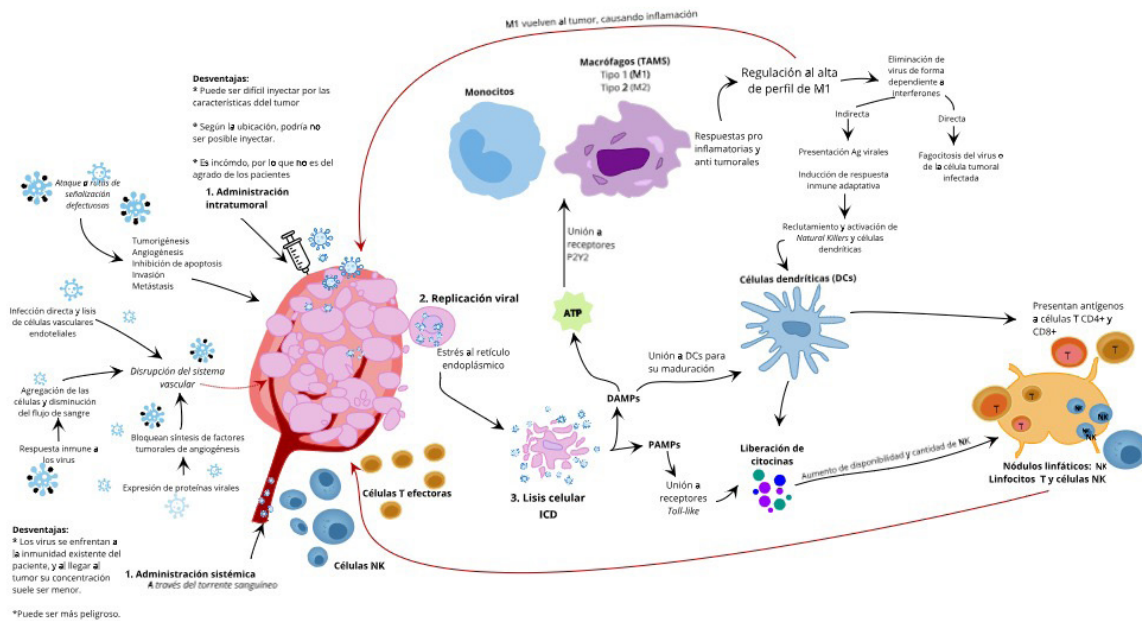


Figura 5. Mecanismos de acción de los virus oncolíticos

Fuente: Adaptado de: Volovat, S. R., Scripcariu, D. V., Vasilache, I. A., Stolniceanu, C. R., Volovat, C., Augustin, I. G., Volovat, C. C., Ostafe, M.-R., Andreea-Voichița, S.-G., Bejusca-Vieriu, T., Lungulescu, C. V., Sur, D., & Boboc, D. (2024). Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>

La importancia de las modificaciones a los virus destinados a terapia oncolítica reside en “armar” a los virus para combatir con una mayor especificidad a las células tumorales y sus mecanismos: tal es el caso de la angiogénesis. Algunos virus han sido modificados para tener cierto grado de preferencia para infectar células endoteliales asociadas a tumores y reducir la neovascularización tumoral en tumores malignos de la vaina del nervio periférico.



Volviendo al cáncer de próstata, la propuesta de terapias basadas en virus oncolíticos se vuelve aún más atractiva, siendo que las terapias convencionales no son capaces de distinguir entre las células cancerosas de próstata. Al ser la próstata un órgano no esencial, es posible obtener muestras de tejido de una manera relativamente sencilla y monitorear los niveles de antígeno prostático para llevar un control del efecto de la terapia. En este caso particular, los virus que se han empezado a probar están modificados genéticamente, naturalmente atenuados o no son patogénicos en seres humanos (Fukuhara et al., 2010). Entre los virus que han sido más probados como posibles tratamientos contra cáncer de próstata están los Adenovirus oncolíticos creados específicamente para replicarse en células con mutaciones en p53; también se inactivan sus genes virales para ponerlos bajo el control de un promotor específico del tejido o del tumor en sí, de modo que les es imposible replicarse en células normales.

Conclusiones

El tratamiento del cáncer de próstata presenta muchos desafíos, tanto para las terapias convencionales, como para las inmunoterapias; aunque se podría decir que la prognosis es favorable cuando hay un diagnóstico temprano, las tasas de mortalidad por este tipo de cáncer, suelen ser elevadas, y los fallecimientos suelen darse tras la metástasis del tumor hacia los huesos (Williams, 2023). En el presente trabajo, se presentaron algunas inmunoterapias que ya son usadas en el tratamiento del cáncer de próstata, así como sus limitantes y funcionamiento, y se ofreció una perspectiva sobre la posibilidad de introducir los virus oncolíticos como tratamientos coadyuvantes para las inmunoterapias contra cáncer de próstata, aprovechando su versatilidad y afinidad por infectar células cancerosas y diseminarse por el tumor sin afectar células sanas (Fukuhara et al., 2010), y su capacidad de modificar el microambiente tumoral frío del cáncer de próstata, facilitando así la acción de las inmunoterapias y la respuesta inmune del paciente (G. Wang et al., 2022).

Referencias

- Cancer Research Institute. (s.f.). *Vacunas contra el cáncer*. Recuperado 12 de diciembre de 2024 de <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/cancer-vaccines>
- Cancer Research Institute. (s. f.). *What Is Immunotherapy?* Recuperado 9 de diciembre de 2024, de <https://www.cancerresearch.org/what-is-immunotherapy>
- Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(1), 6-21. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0019>



- Fatima, M., Amraiz, D., & Navid, M. T. (2023). Oncolytic Virotherapy. En A. S. Qazi & K. Tariq (Eds.), *Therapeutic Approaches in Cancer Treatment* (pp. 105-126). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-27156-4_7
- Fukuhara, H., Homma, Y., & Todo, T. (2010). Oncolytic virus therapy for prostate cancer. *International Journal of Urology*, 17(1), 20-30. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2009.02383.x>
- Gupta, S., & Shukla, S. (2022). Limitations of Immunotherapy in Cancer. *Cureus*, 14(10), e30856. <https://doi.org/10.7759/cureus.30856>
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2020). *Mortalidad por cáncer de próstata en México a lo largo de tres décadas*. <https://www.insp.mx/avisos/4189-cancer-prostata-mx.html>
- Instituto de Salud para el Bienestar. (2022, junio 11). *Día Mundial del Cáncer de Próstata | 11 de junio*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-del-cancer-de-prostata-11-de-junio?idiom=es>
- Joniau, S., Van der Eeckt, K., Briganti, A., Gontero, P., Van Bruwaene, S., Karnes, R. J., Spahn, M., & Van Poppel, H. (2013). Papel actual de la cirugía en el cáncer de próstata de alto riesgo. *Archivos Españoles de Urología*, 66(3), 259-274. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/1810/181037744002.pdf>
- Kelly, E., & Russell, S. J. (2007). History of Oncolytic Viruses: Genesis to Genetic Engineering. *Molecular Therapy*, 15(4), 651-659. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300108>
- Liang, H., Liu, Y., Guo, J., Dou, M., Zhang, X., Hu, L., & Chen, J. (2023). Progression in immunotherapy for advanced prostate cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1126752. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1126752>
- Lin, D., Shen, Y., & Liang, T. (2023). Oncolytic virotherapy: Basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>
- Mirlekar, B., & Pylayeva-Gupta, Y. (2021). IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. *Cancers*, 13(2), 167. <https://doi.org/10.3390/cancers13020167>
- National Cancer Institute. (2022). *Immune Checkpoint Inhibitors*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
- National Cancer Institute. (2019). *Immunotherapy to Treat Cancer*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- Orozco-Moreno, M., Visser, E. A., Hodgson, K., Hipgrave Ederveen, A. L., Bastian, K., Goode, E. A., Öztürk, Ö., Pijnenborg, J. F. A., Eerden, N., Moons, S. J., Rossing, E., Wang, N., de Haan, N., Büll, C., Boltje, T. J., & Munkley, J. (2023). Targeting aberrant sialylation and fucosylation in prostate cancer cells using potent metabolic inhibitors. *Glycobiology*, 33(12), 1155-1171. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwad085>



- Rahman, M. M., & McFadden, G. (2021). Oncolytic Viruses: Newest Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cancers*, 13(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/cancers13215452>
- Russell, S. J., Bell, J. C., Engeland, C. E., & McFadden, G. (2022). Advances in oncolytic virotherapy. *Communications Medicine*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00098-4>
- Sarmiento-Rubiano, L. A. (2015). Antígenos asociados a tumores y su potencial uso en el tratamiento del cáncer. *Revista Salud Uninorte*, 31(1), 118-137.
- Silberstein, J. L., Pal, S. K., Lewis, B., & Sartor, O. (2013). Current clinical challenges in prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 2(3), 122-136. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.03>
- Slovin, S. F. (2017). Sipuleucel-T: When and for Whom to Recommend It. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 31(12), 900-901, 910-912.
- Stultz, J., & Fong, L. (2021). How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(3), 697-717. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00340-5>
- Téllez-Bañuelos, M. C., Solorzano-Ibarra, F., Sierra-Díaz, E., Vázquez-Urrutia, J. R., Hernández-Flores, G., Bravo-Cuellar, A., González-Ochoa, S., & Ortiz-Lazareno, P. C. (2023). Immunotherapy in prostate cancer: Fundamentals and opportunities for its application in the clinic. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 22(3), 10628. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M23000243>
- Thara, E., Dorff, T. B., Pinski, J. K., & Quinn, D. I. (2011). Vaccine therapy with sipuleucel-T (Provenge) for prostate cancer. *Maturitas*, 69(4), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.012>
- Torres-Sánchez, L., Hernández-Pérez, J. G., Escamilla-Nuñez, C., Rodríguez-Covarrubias, F., Manzanilla-García, H., Mohar, A., Morales-Carmona, E., Espin-Arellano, L. I., Hernández-Ávila, J. E., & Lajous, M. (2023). Disparities on prostate cancer survival in Mexico: A retrospective cohort study. *Salud Pública de México*, 65(3), 236-244. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/14266/12381>
- Volovat, S. R., Scripcariu, D. V., Vasilache, I. A., Stolniceanu, C. R., Volovat, C., Augustin, I. G., Volovat, C. C., Ostafe, M.-R., Andreea-Voichita, S.-G., Bejusca-Vieriu, T., Lungulescu, C. V., Sur, D., & Boboc, D. (2024). Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>
- Wang, D.-R., Wu, X.-L., & Sun, Y.-L. (2022). Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-27. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01136-2>



- Wang, G., Liu, Y., Liu, S., Lin, Y., & Hu, C. (2022). Oncolytic Virotherapy for Prostate Cancer: Lighting a Fire in Winter. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12647. <https://doi.org/10.3390/ijms232012647>
- Williams, N. R. (2023). Analysis of Clinical Trials and Review of Recent Advances in Therapy Decisions for Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, 13(6), 938. <https://doi.org/10.3390/jpm13060938>