

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOINGENIERÍA

**Título: Células T reguladoras en el cáncer de mama triple negativo:
Mecanismos inmunosupresores, resistencia terapéutica y potencial terapéutico**

Monografía previa a la obtención del título de Bioingeniero

Presenta: Miao Duan Jiang

Tutor: Patricio Javier Espinoza Montero

Quito, 2026

CERTIFICACIÓN

DEDICATORIA

En primer lugar, dedico este trabajo a mis padres y familiares, por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y la confianza que me han brindado durante toda mi formación académica.

A mi tutor, Patricio Espinoza Montero, PhD, por brindarme confianza, seguridad y motivación a lo largo de este proceso.

A Carlos Mendez, MSc., por su orientación, paciencia y apoyo durante el desarrollo de esta monografía.

A mi pareja y amigos, por su cariño incondicional, comprensión, compañía y apoyo constante durante este camino.

Finalmente, dedico este trabajo a todas las personas que, de alguna manera, estuvieron presentes en este proceso y me impulsaron a continuar hasta alcanzar esta meta.

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. OBJETIVOS	10
5. DESARROLLO TEÓRICO	11
5.1 CÁNCER DE MAMA Y MICROAMBIENTE TUMORAL	11
5.1.1 Epidemiología y carga global del cáncer de mama	11
5.1.2 Heterogeneidad biológica del cáncer de mama	14
5.1.3 Microambiente tumoral (TME) en cáncer de mama	17
5.2 BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS (TREG)	20
5.2.1 Origen, desarrollo y fenotipos de Treg	20
5.2.2 FOXP3 y red de factores de transcripción en Treg	24
5.2.3 Mecanismos de acción inmunosupresora de Treg	27
5.3 CÉLULAS T REGULADORAS EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.....	31
5.3.1 Infiltración, localización y caracterización de Treg en tumores mamarios triple negativos	31
5.3.2 Interacción Treg–células tumorales–microambiente en el cáncer de mama triple negativo	34
5.3.3 Evidencia preclínica y evidencia clínica sobre Treg en el cáncer de mama triple negativo	38
5.4 CÉLULAS T REGULADORAS COMO DIANA TERAPÉUTICA EN TNBC	41
5.4.1 Estrategias terapéuticas dirigidas a Treg en TNBC	41
5.4.2 Terapias combinadas y potencial de sinergia en TNBC	45
5.4.3 Limitaciones clínicas, toxicidad inmunológica y perspectivas futuras	51
6. CONCLUSIONES	55
7. RECOMENDACIONES	57
8. BIBLIOGRAFÍA.....	59
9. ANEXOS	72

1. RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es uno de los subtipos más agresivos de cáncer de mama, debido a la ausencia de receptores hormonales y HER2, su elevada heterogeneidad biológica y sus opciones terapéuticas limitadas. En este contexto, el microambiente tumoral tiene un papel importante porque puede favorecer tanto la respuesta inmune antitumoral como mecanismos de evasión inmunitaria. La presente monografía tuvo como objetivo analizar el papel de las células T reguladoras (Treg) en el TNBC, con énfasis en sus mecanismos inmunosupresores, su relación con la resistencia terapéutica y su posible valor como dianas farmacológicas. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica sobre la biología de las Treg, su infiltración en tumores mamarios, su interacción con células tumorales y células inmunes, y las estrategias terapéuticas relacionadas con su modulación. El análisis mostró que las Treg pueden disminuir la actividad de células T CD8⁺, células NK y células presentadoras de antígeno mediante citocinas inhibitorias, competencia por IL-2, regulación de la coestimulación, producción de adenosina y reclutamiento intratumoral. Además, se identificó que las terapias con evidencia clínica más sólida en TNBC corresponden actualmente a combinaciones como pembrolizumab con quimioterapia y sacituzumab govitecan con pembrolizumab, mientras que las estrategias más directamente dirigidas a Treg, como anti-CD25 y anti-CCR8, aún se encuentran en etapas preclínicas o clínicas tempranas. En conclusión, las Treg no deben considerarse una terapia celular directa contra el TNBC, sino una diana farmacológica emergente con potencial para futuras terapias combinadas, siempre considerando la seguridad inmunológica y el riesgo de autoinmunidad.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, células T reguladoras, inmunosupresión, inmunoterapia, microambiente tumoral.

2. ABSTRAT

Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive breast cancer subtypes because of the absence of hormone receptors and HER2, its high biological heterogeneity, and its limited therapeutic options. In this context, the tumor microenvironment plays an important role because it can support both antitumor immune responses and immune evasion mechanisms. The objective of this monograph was to analyze the role of regulatory T cells (Treg) in TNBC, with emphasis on their immunosuppressive mechanisms, their relationship with therapeutic resistance, and their potential value as pharmacological targets. For this purpose, a literature review was conducted on Treg biology, their infiltration in breast tumors, their interaction with tumor and immune cells, and therapeutic strategies related to their modulation. The analysis showed that Treg cells can reduce the activity of CD8⁺ T cells, NK cells, and antigen-presenting cells through inhibitory cytokines, IL-2 competition, costimulation regulation, adenosine production, and intratumoral recruitment. In addition, the strongest clinical evidence in TNBC currently corresponds to combinations such as pembrolizumab plus chemotherapy and sacituzumab govitecan plus pembrolizumab, whereas strategies more directly focused on Treg cells, such as anti-CD25 and anti-CCR8, remain in preclinical or early clinical stages. In conclusion, Treg cells should not be considered a direct cellular therapy against TNBC, but rather an emerging pharmacological target with potential for future combination therapies, while considering immune safety and the risk of autoimmunity.

Keywords: immunosuppression, immunotherapy, regulatory T cells, triple-negative breast cancer, tumor microenvironment.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las estimaciones de GLOBOCAN 2022 indican que en 2022 se registraron aproximadamente 20 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo y se produjeron alrededor de 9,7 millones de muertes relacionadas con el cáncer (Bray et al., 2024). En este contexto, el cáncer de mama en la mujer reviste una gran importancia epidemiológica: es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial y el más frecuente en la población femenina, con aproximadamente 2,3 millones de nuevos casos y entre 666 000 y 670 000 muertes en 2022 (Bray et al., 2024; Kim et al., 2025). Además, si la tendencia actual se mantiene, en 2050 podrían producirse aproximadamente 3,2 millones de nuevos casos de cáncer de mama y 1,1 millones de muertes al año, lo que tendrá un mayor impacto en los países con recursos limitados para el diagnóstico y el tratamiento (Kim et al., 2025).

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial y altamente heterogénea, cuya aparición está relacionada con factores genéticos, hormonales, reproductivos, ambientales y de estilo de vida (Nolan et al., 2023). Esta heterogeneidad hace que los tumores de diferentes pacientes, incluso cuando se producen en el mismo órgano, puedan presentar diferencias marcadas en cuanto a características moleculares, evolución clínica y respuesta al tratamiento (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025).

Clínicamente, el cáncer de mama se clasifica habitualmente en función de la expresión de los receptores de estrógeno (ER), de progesterona (PR) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/ERBB2). Entre ellos, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) se define como aquel que no expresa ni ER, ni PR, ni HER2 (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025). En comparación con otros subtipos, el TNBC suele presentar una mayor agresividad, un mayor riesgo de recidiva y menos opciones de tratamiento dirigido. Por

lo tanto, es de gran importancia comprender sus mecanismos de evasión inmunitaria y el microambiente tumoral (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025).

El microambiente tumoral (TME) está compuesto por células tumorales, células inmunitarias, fibroblastos, células endoteliales, matriz extracelular y diversos factores solubles. La respuesta inmunitaria antitumoral no solo depende de la capacidad del sistema inmunitario para reconocer los antígenos tumorales, sino que también se ve influida por mecanismos locales de inmunosupresión (Chen y Mellman, 2017; Scott et al., 2021). Aunque el TNBC suele presentar cierto grado de infiltración inmunitaria, esta respuesta inmunitaria puede verse limitada por componentes inmunosupresores del TME, como las células T reguladoras, los macrófagos asociados al tumor, las células supresoras de origen medular y los fibroblastos asociados al cáncer (Scott et al., 2021; Xiong et al., 2025).

Entre estos componentes inmunosupresores, las células T reguladoras (Treg) revisten especial importancia. Las Treg son un subconjunto de células T CD4⁺, principalmente relacionadas con la expresión de FOXP3 y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. En condiciones normales, contribuyen a evitar la autoinmunidad y las respuestas inflamatorias excesivas; sin embargo, en los tumores, las Treg pueden inhibir la respuesta inmunitaria antitumoral, favoreciendo así la evasión inmunológica del tumor (Wang, L., et al., 2025; Scott et al., 2021). Por lo tanto, las Treg se consideran una población celular clave que conecta la tolerancia inmunológica, la progresión tumoral y la resistencia al tratamiento.

En el cáncer de mama, las Treg infiltradas en el tumor pueden presentar características diferentes a las de las Treg periféricas. Plitas et al. (2016) señalaron que las Treg residentes en el tejido de los tumores mamarios humanos poseen una mayor capacidad inhibidora y características moleculares relacionadas con la adaptación al tumor. En el TNBC, Fattori et al. (2023) demostraron que las Treg efectoras con alta expresión de CD25⁺ pueden limitar la respuesta al bloqueo de PD-1; por su parte, Jeon et al. (2025) informaron de que la

proliferación de Treg circulantes con clonotipos asociados al tumor se relaciona con la eficacia de la quimioterapia combinada con inmunoterapia en el TNBC. Estos resultados sugieren que las Treg no solo podrían participar en la resistencia al tratamiento, sino que también podrían servir como posibles biomarcadores para evaluar la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, sigue siendo necesario actuar con cautela a la hora de utilizar las Treg como diana terapéutica. Dado que las Treg desempeñan una función fisiológica normal en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica periférica, una intervención sistémica no selectiva podría aumentar el riesgo de autoinmunidad o inmunotoxicidad (Martins et al., 2019; Wang, L., et al., 2025). Por lo tanto, los estudios actuales se inclinan más por identificar subpoblaciones de Treg más específicas dentro del tumor, como las Treg asociadas a una alta expresión de CD25 o a CCR8, y explorar su aplicación combinada con inmunoterapia, quimioterapia o estrategias de estratificación basadas en biomarcadores (Basurto-Olvera et al., 2025; Wen et al., 2025).

En este marco, la presente monografía analiza el papel de las células T reguladoras en el cáncer de mama, centrándose en el subtipo TNBC, que reviste especial importancia inmunológica. En este artículo se revisan los efectos inmunosupresores de las Treg en el microambiente tumoral, su relación con la resistencia al tratamiento y su valor como posibles dianas terapéuticas y biomarcadores, teniendo en cuenta al mismo tiempo las limitaciones clínicas y los riesgos inmunológicos asociados.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el papel de las células T reguladoras en el cáncer de mama, con énfasis en el cáncer de mama triple negativo (TNBC), con descripción de sus mecanismos moleculares y sus funciones en el microambiente tumoral para la evaluación de su potencial como dianas terapéuticas y su relevancia en el diseño de estrategias inmunoterapéuticas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1 Describir las principales funciones inmunorreguladoras que desempeñan las células T reguladoras en el microambiente tumoral del cáncer de mama, especialmente en TNBC, a partir de la evidencia preclínica y clínica disponible.
- 4.2.2 Evaluar en qué medida las células T reguladoras pueden utilizarse como células diana en nuevas formas de terapia con células T, incluyendo terapias dirigidas contra células T reguladoras y combinaciones con TCE (T-cell-engager) u otros fármacos, especialmente en el contexto del TNBC, para identificar sus ventajas y limitaciones.
- 4.2.3 Identificar los principales efectos adversos inmunitarios asociados a la depleción o modulación terapéutica de las células T reguladoras en el contexto del cáncer de mama, con énfasis en TNBC.

5. DESARROLLO TEÓRICO

5.1 CÁNCER DE MAMA Y MICROAMBIENTE TUMORAL

5.1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA GLOBAL DEL CÁNCER DE MAMA

Desde una perspectiva de salud pública mundial, el cáncer continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Las estimaciones de GLOBOCAN 2022 indican que en 2022 se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer y aproximadamente 9,7 millones de muertes por esta enfermedad a escala global (Bray et al., 2024). En este contexto, el cáncer de mama femenino mantiene una relevancia epidemiológica central: fue el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial y el más frecuente entre mujeres, con alrededor de 2,3 millones de nuevos casos y aproximadamente 666 000–670 000 muertes en 2022 (Bray et al., 2024; Kim et al., 2025). Estos datos muestran que el cáncer de mama no solo representa una alta carga de incidencia, sino también un problema persistente de mortalidad y demanda sanitaria.

Las diferencias en incidencia, mortalidad y supervivencia se relacionan con factores como el envejecimiento poblacional, los cambios reproductivos y de estilo de vida, la cobertura de programas de detección temprana, la disponibilidad de diagnóstico oportuno y el acceso a tratamientos efectivos (Bray et al., 2024; Freihat et al., 2025). En términos absolutos, Asia concentra el mayor número de casos nuevos, seguida por Europa y Norteamérica; sin embargo, África presenta una razón mortalidad/incidencia particularmente elevada, lo que refleja desigualdades importantes en detección temprana y atención oncológica (Freihat et al., 2025). Por tanto, la carga global del cáncer de mama debe evaluarse no solo por el número de casos, sino también por las diferencias regionales en mortalidad, supervivencia y acceso a recursos sanitarios.

La susceptibilidad al cáncer de mama es multifactorial. Además de la predisposición genética y la edad, se han descrito factores reproductivos y hormonales, como la menarquia temprana y la menopausia tardía; factores relacionados con el estilo de vida, como el consumo de alcohol y la obesidad posmenopáusica; así como lesiones histológicas premalignas, alta densidad mamográfica y exposición a radiación ionizante en etapas tempranas de la vida (Nolan et al., 2023). Estos factores no actúan de forma aislada, sino en interacción con el contexto biológico y ambiental de cada paciente, lo que contribuye a la variabilidad en riesgo, presentación clínica y evolución de la enfermedad.

Desde el punto de vista interno o molecular, el cáncer de mama no se origina por una sola causa genética, sino por la acumulación progresiva de alteraciones genómicas y epigenéticas en células epiteliales mamarias. Estas alteraciones pueden activar oncogenes, inactivar genes supresores tumorales, alterar la reparación del ADN y favorecer la proliferación celular descontrolada, la evasión de la apoptosis y la inestabilidad genómica. Entre los genes más relevantes se encuentran BRCA1 y BRCA2, relacionados con la reparación del ADN por recombinación homóloga; TP53, asociado con el control del ciclo celular y la respuesta al daño genético; y PIK3CA, GATA3, PTEN, AKT1, CDH1, RB1 y MAP3K1, implicados en vías de señalización, adhesión celular, diferenciación y control proliferativo. De acuerdo con el análisis del Cancer Genome Atlas, TP53, PIK3CA y GATA3 se encuentran entre los genes somáticamente mutados con mayor frecuencia en cáncer de mama, aunque la distribución de estas alteraciones varía según el subtipo molecular (The Cancer Genome Atlas Network, 2012). En el caso del TNBC, son especialmente importantes la pérdida de función de genes supresores tumorales, la alta frecuencia de alteraciones en TP53 y los defectos en reparación del ADN, como los asociados a BRCA1/BRCA2 y a la deficiencia de recombinación homóloga. Estas alteraciones favorecen una mayor inestabilidad genómica, agresividad tumoral y heterogeneidad biológica, lo que contribuye a la dificultad terapéutica de este subtipo (Hu et al., 2021; Kim et al., 2023; ter Brugge et al., 2023).

Estas alteraciones moleculares permiten comprender de forma más clara cómo una célula epitelial mamaria normal puede transformarse progresivamente en una célula tumoral de tipo TNBC. Como se resume en la Figura 1, este proceso incluye la acumulación de daño genético, defectos en la reparación del ADN asociados a BRCA1/BRCA2, pérdida del control del ciclo celular relacionada con TP53 y proliferación celular descontrolada. En conjunto, estos cambios favorecen la formación de células tumorales con mayor inestabilidad genómica, heterogeneidad biológica, capacidad invasiva y posible escape inmunitario.

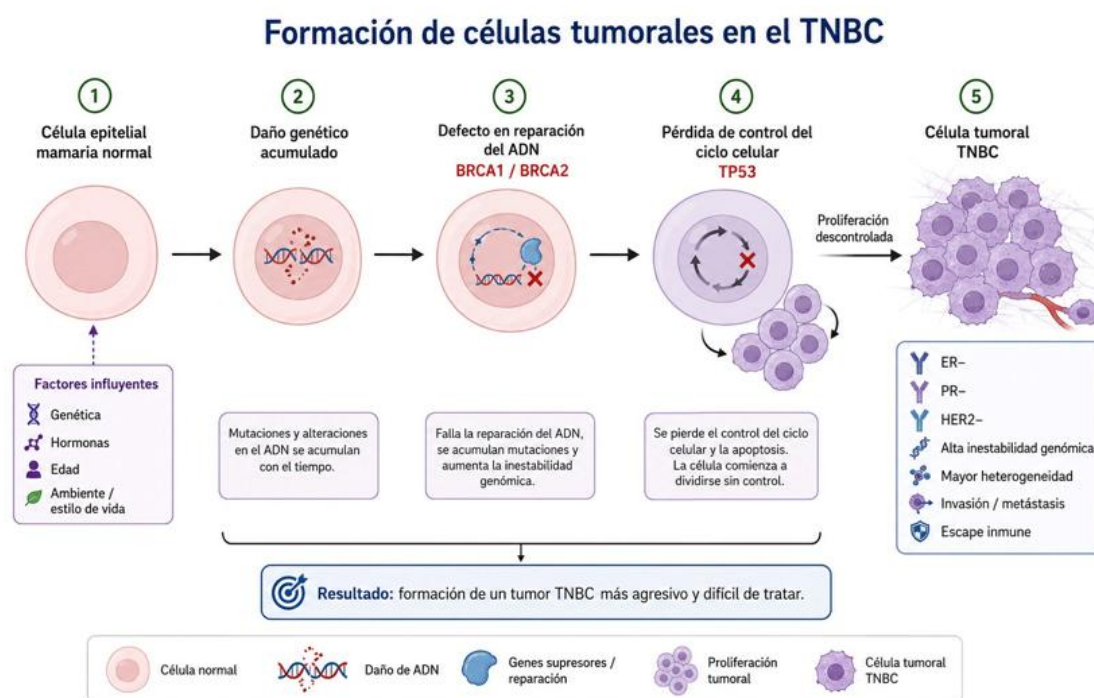


Figura 1. Formación de células tumorales en el cáncer de mama triple negativo.

La Figura 1 representa de manera esquemática la transición desde una célula epitelial mamaria normal hacia una célula tumoral TNBC. En este proceso, los factores genéticos, hormonales, ambientales y de estilo de vida pueden contribuir a la acumulación de daño en el ADN. Cuando existen fallas en genes relacionados con la reparación del ADN, como BRCA1/BRCA2, y pérdida del control del ciclo celular asociada a TP53, la célula puede iniciar una proliferación descontrolada. Finalmente, se genera una célula tumoral TNBC caracterizada por ausencia de ER, PR y HER2, mayor inestabilidad genómica,

heterogeneidad, invasión y posible evasión inmunitaria.

Las proyecciones futuras refuerzan la necesidad de mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento. Un análisis reciente de IARC y colaboradores publicado en *Nature Medicine* proyectó que, si las tasas actuales continúan, en 2050 podrían registrarse aproximadamente 3,2 millones de nuevos casos de cáncer de mama y 1,1 millones de muertes anuales en el mundo, con un impacto desproporcionado en países con bajo índice de desarrollo humano (Kim et al., 2025). Otros modelos basados en datos de GLOBOCAN, como el de Freihat et al. (2025), estiman una carga futura incluso mayor y señalan incrementos importantes en Asia y África. Aunque las cifras exactas varían según los supuestos de modelización, la evidencia coincide en que el cáncer de mama seguirá siendo un desafío oncológico prioritario a escala global.

5.1.2 HETEROGENEIDAD BIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta de diferentes subtipos. Esta heterogeneidad se expresa entre pacientes, entre subtipos tumorales y dentro de un mismo tumor, e influye en la progresión de la enfermedad, el riesgo de metástasis, el pronóstico y la respuesta a los tratamientos disponibles (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025). El cáncer de mama más agresivo es el subtipo cáncer de mama triple negativo (TNBC) para la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

A partir de estos marcadores, los tumores suelen agruparse en cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer de mama HER2 positivo y cáncer de mama triple negativo (TNBC), definido por la ausencia de expresión de ER, PR y HER2. Esta clasificación tiene valor terapéutico directo: los tumores con receptores hormonales pueden beneficiarse

de terapias endocrinas, los tumores HER2 positivos de tratamientos anti-HER2, mientras que el TNBC carece de estos blancos terapéuticos clásicos y suele asociarse con opciones de tratamiento más limitadas y mayor agresividad clínica (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025). Sin embargo, esta clasificación basada en receptores no agota la complejidad biológica de la enfermedad.

A nivel transcriptómico, los perfiles de expresión génica han permitido definir subtipos intrínsecos de cáncer de mama, como Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like y Normal-like, aunque la categoría Normal-like ha sido discutida en clasificaciones más recientes (Perou et al., 2000; Parker et al., 2009; Turova et al., 2025). Estos subtipos se asocian con diferencias en proliferación, dependencia hormonal, activación de vías oncogénicas, inestabilidad genómica y sensibilidad terapéutica. En este contexto, el subtipo basal-like suele solaparse con el TNBC, pero no debe considerarse equivalente de manera absoluta, ya que TNBC corresponde a una definición clínica por inmunohistoquímica, mientras que basal-like se basa en características transcriptómicas (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025).

La heterogeneidad interna del TNBC es especialmente relevante para esta monografía. Aunque se agrupa clínicamente por la ausencia de ER, PR y HER2, el TNBC incluye tumores con diferencias genómicas, transcriptómicas, metabólicas, estromales e inmunológicas. Estas diferencias explican por qué pacientes con una misma clasificación clínica pueden presentar evolución, pronóstico y respuesta terapéutica distintos. Además, el TNBC suele mostrar una relación más estrecha con la inmunogenicidad tumoral, la infiltración linfocitaria y los mecanismos de evasión inmune, lo que justifica analizar con mayor profundidad su microambiente tumoral y los componentes inmunosupresores que lo regulan (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025).

La heterogeneidad del cáncer de mama también se evidencia en subtipos distintos al

TNBC. En tumores HER2 positivos, Rediti et al. (2024) identificaron cinco subtipos moleculares asociados con recurrencia a distancia y supervivencia global en pacientes tratadas con trastuzumab adyuvante: immune-enriched, proliferative/metabolic-enriched, mesenchymal/stroma-enriched, luminal y ERBB2-dependent. Este hallazgo muestra que incluso una categoría terapéuticamente definida como HER2 positiva puede contener perfiles biológicos y microambientales distintos. De manera complementaria, Turova et al. (2025) propusieron el Breast Cancer Classifier, un clasificador transcriptómico que incorpora HER2-low como una categoría molecular dentro de su modelo, lo que refuerza la idea de que la clasificación del cáncer de mama continúa refinándose con nuevas herramientas moleculares.

Además de la heterogeneidad intertumoral, el cáncer de mama presenta heterogeneidad intratumoral. Dentro de un mismo tumor pueden coexistir subpoblaciones celulares con diferencias genéticas, transcripcionales, metabólicas, fenotípicas y funcionales. Esta diversidad favorece la evolución clonal bajo presión terapéutica y puede contribuir a la resistencia adquirida, la recaída y la selección de células con mayor capacidad invasiva o metastásica (Nolan et al., 2023; Xiong et al., 2025). Por esta razón, la respuesta clínica no depende únicamente del subtipo molecular inicial, sino también de la composición dinámica del tumor y de su interacción con el entorno tisular circundante.

En conjunto, la heterogeneidad biológica del cáncer de mama constituye una base esencial para comprender su comportamiento clínico y terapéutico. Esta heterogeneidad no se limita a las células tumorales, sino que también se expresa en la composición del microambiente tumoral, la infiltración inmunitaria, la distribución espacial de las células inmunes y el grado de inmunosupresión local. Por ello, el análisis del microambiente tumoral es un paso necesario para comprender cómo células como las T reguladoras pueden influir en la progresión tumoral, la evasión inmune y la respuesta a inmunoterapia, especialmente en subtipos como el TNBC.

5.1.3 MICROAMBIENTE TUMORAL (TME) EN CÁNCER DE MAMA

El microambiente tumoral (TME) tiene un rol fundamental en el desarrollo y progresión de la enfermedad. En etapas iniciales de carcinogénesis el microambiente inmunológico actúa contra el tumor, a medida que avanza la enfermedad el tumor desarrolla mecanismos de evasión inmune, y el microambiente inmune llega a promover los tumores. Las células B reguladoras son células inmunosupresoras que en los últimos años representan factores importantes en la progresión de cáncer de mama. Estas células ejercen su actividad mediante la liberación de su citocina (IL-10), generadas en respuestas a señales del microambiente tumoral (Rabani et al., 2024).

Desde el punto de vista celular, el TME del cáncer de mama incluye linfocitos T CD8⁺, linfocitos T CD4⁺, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), macrófagos asociados al tumor (TAM), células dendríticas, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y células T reguladoras (Treg). A estos componentes inmunitarios se suman fibroblastos asociados al cáncer (CAF), células endoteliales vasculares y linfáticas, adipocitos y elementos de la matriz extracelular (Moura et al., 2025). La interacción entre estos elementos convierte al TME en un sistema funcionalmente heterogéneo, en el que las células tumorales pueden modificar activamente su entorno mediante citocinas, quimiocinas, metabolitos, señales angiogénicas y mecanismos de remodelación estromal (Moura et al., 2025; Scott et al., 2021).

Desde una perspectiva inmunológica, una característica central del TME mamario es la coexistencia de respuestas antitumorales y mecanismos inmunosupresores. Los linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) reflejan, en términos generales, el grado de reconocimiento inmunitario del tumor. En determinados contextos, especialmente en tumores triple negativos y HER2 positivos, una mayor infiltración de linfocitos T CD8⁺ se ha asociado con mejor res-

puesta terapéutica y pronóstico más favorable; sin embargo, esta relación depende del subtipo tumoral, de la composición celular del infiltrado y de su distribución espacial (Shin et al., 2024; Xu, T., et al., 2025).

Entre los componentes inmunosupresores del TME destacan las Treg, ciertos subtipos de TAM y las MDSC. Las Treg son particularmente relevantes porque pueden limitar la función de los linfocitos T efectores y de otras células inmunitarias mediante la secreción de citocinas inhibitorias, la competencia metabólica, la regulación de células presentadoras de antígeno y la restricción de la infiltración inmunitaria (Scott et al., 2021). Además, los tumores pueden favorecer el reclutamiento y enriquecimiento de Treg mediante ejes de quimiocinas como CCL17/CCL22–CCR4 y CCL1–CCR8, contribuyendo a la formación de un microambiente local con predominio de señales supresoras (Liu et al., 2016).

El TME también influye en procesos no estrictamente inmunológicos, como angiogénesis, hipoxia, rigidez de la matriz extracelular, invasión local y metástasis. Estos procesos pueden modificar la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, alterar la migración de células inmunitarias y favorecer la selección de subpoblaciones tumorales más resistentes (Moura et al., 2025). En consecuencia, el TME participa tanto en la evolución biológica del tumor como en la respuesta frente a terapias sistémicas, incluidas quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia.

La composición del TME varía entre subtipos moleculares de cáncer de mama y también entre pacientes con un mismo subtipo. Tu et al. (2025), en un análisis de 14 837 casos de cáncer de mama, identificaron patrones del TME asociados con resultados clínicos de forma independiente de los subtipos genómicos. Este hallazgo indica que la clasificación molecular del tumor no explica por sí sola la conducta clínica, y que el análisis del microambiente puede complementar la estratificación pronóstica y terapéutica. De manera general, los tu-

moreos basales o TNBC tienden a mostrar mayor infiltración inmunitaria que los tumores luminales, aunque dicha infiltración puede contener tanto poblaciones efectoras como reguladoras (Xu, T., et al., 2025).

Los estudios de patología espacial y ómica unicelular han mostrado que la distribución de las células inmunitarias dentro del TME también posee importancia funcional. Shin et al. (2024) compararon tumores de mama con alto nivel de TIL y observaron diferencias significativas en la composición y distribución espacial de células inmunitarias entre TNBC y cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo. En particular, el TNBC mostró una proporción más alta de células CD8⁺ y una mayor presencia estromal de células CD4⁺FOXP3⁺, especialmente en casos PD-L1 positivos (Shin et al., 2024). Estos resultados sugieren que incluso los tumores descritos como “inmunológicamente infiltrados” pueden presentar arquitecturas inmunitarias distintas.

La importancia de la organización espacial del TME se ha reforzado con estudios recientes de alta resolución. Klughammer et al. (2024) construyeron un mapa multimodal unicelular y espacial de biopsias de cáncer de mama metastásico, mostrando variabilidad en la composición celular, los programas de expresión y los patrones de infiltración o exclusión de células T entre diferentes localizaciones anatómicas. De forma complementaria, Wang, X., et al. (2025) generaron un atlas espacial de cáncer de mama que identificó un nicho venular asociado con células endoteliales ACKR1⁺ y señales CCL19/CCL21, capaz de favorecer la extravasación linfocitaria hacia el tumor. Estos hallazgos demuestran que la arquitectura vascular y espacial del TME puede condicionar el acceso de las células inmunitarias al tejido tumoral.

En conjunto, el TME del cáncer de mama debe entenderse como un sistema dinámico que integra señales tumorales, estromales, vasculares e inmunitarias. Su estudio permite explicar por qué pacientes con tumores molecularmente similares pueden presentar pronósticos

y respuestas terapéuticas diferentes. Además, proporciona la base conceptual para analizar el papel de las Treg, ya que estas células ejercen su función supresora dentro de este ecosistema local y contribuyen a modular el equilibrio entre inmunidad antitumoral y evasión inmunitaria.

5.2 BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS (TREG)

5.2.1 ORIGEN, DESARROLLO Y FENOTIPOS DE TREG

Las células Treg se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Foxp3 y su participación en la protección del organismo de respuestas inhumanitarias a los autoantígenos. Estas células son un subgrupo especializado de linfocitos T CD4⁺ con funciones inmunorreguladoras esenciales para mantener la tolerancia inmunológica, limitar respuestas inflamatorias excesivas y prevenir daño autoinmune (Wang, L., et al., 2025). Su identidad funcional se asocia principalmente con la expresión de FOXP3 y con un perfil fenotípico enriquecido en CD25, aunque en humanos ningún marcador aislado permite definir las de manera completamente específica.

Según su origen, las Treg pueden clasificarse en tres categorías principales: Treg de origen tímico (tTreg), Treg inducidas en la periferia (pTreg) y Treg inducidas in vitro (iTreg). Las tTreg se generan durante el desarrollo tímico y constituyen un componente central de la tolerancia frente a antígenos propios. Las pTreg derivan de linfocitos T CD4⁺ convencionales que adquieren expresión de FOXP3 en tejidos periféricos bajo condiciones tolerogénicas, mientras que las iTreg se obtienen experimentalmente a partir de linfocitos T CD4⁺ vírgenes, generalmente bajo estímulos como TGF- β (Wang, L., et al., 2025). Esta distinción es importante porque las Treg de distinto origen pueden diferir en estabilidad, repertorio antigénico, localización tisular y función supresora.

El desarrollo de las tTreg en el timo depende de señales coordinadas del receptor de células T (TCR), coestimulación y citocinas. Estudios recientes indican que la diferenciación tímica de Treg puede avanzar a través de al menos dos rutas precursoras, asociadas con células $CD25^+FOXP3^-$ y $CD25^-FOXP3^+$ bajo. En este contexto, Borelli et al. (2024) mostraron que el eje de linfotoxina regula la maduración de Treg derivadas de precursores $FOXP3^+$ bajo mediante señales que involucran células epiteliales medulares tímicas (mTEC) e IL-4. Por tanto, el desarrollo tímico de Treg no debe entenderse como una vía única, sino como un proceso jerárquico controlado por señales locales del microambiente tímico (Borelli et al., 2024).

En los tejidos periféricos, la generación de pTreg es especialmente relevante en mucosas y barreras expuestas de forma continua a antígenos alimentarios, ambientales y microbianos. En el intestino, las Treg participan en el mantenimiento de la tolerancia frente a la microbiota y contribuyen a evitar respuestas inflamatorias excesivas contra antígenos no patógenos (Ramanan et al., 2023). A diferencia de las pTreg, las iTreg representan una categoría experimental útil para estudiar la adquisición inducida de FOXP3 y para explorar aplicaciones terapéuticas, aunque su estabilidad puede variar según las condiciones de inducción y expansión (Wang, L., et al., 2025).

A nivel molecular, FOXP3 es indispensable para establecer y mantener la identidad reguladora de las Treg. Su expresión depende de la integración de señales transcripcionales y epigenéticas, incluidas regiones reguladoras del locus *Foxp3*. Kawakami et al. (2021) demostraron que los elementos CNS0 y CNS3 participan de forma coordinada en el inicio y la estabilización de la expresión de *Foxp3* durante el desarrollo de Treg, y que su delección con-

junta compromete gravemente la generación de Treg y la tolerancia inmunológica. Sin embargo, debido a que el papel de FOXP3 y de sus redes transcripcionales se analiza con mayor profundidad en la sección 3.2.2, aquí se considera principalmente como marcador de linaje y punto de conexión con los fenotipos Treg.

Entre las citocinas, la IL-2 ocupa un lugar central en el desarrollo, supervivencia y mantenimiento de las Treg. Owen et al. (2018) identificaron fuentes celulares de IL-2 necesarias para el desarrollo y la homeostasis de Treg, mientras que Hu et al. (2017) demostraron que la señalización de IL-2 puede prevenir la eliminación de timocitos destinados a expresar FOXP3 durante el desarrollo tímico. En contraste, TGF- β se asocia de manera más directa con la inducción periférica o experimental de FOXP3 en linfocitos T CD4⁺ convencionales, especialmente en contextos de pTreg e iTreg (Wang, L., et al., 2025).

En términos fenotípicos, las Treg humanas suelen identificarse como células CD4⁺CD25^{alto}FOXP3⁺; sin embargo, esta combinación debe interpretarse con precaución, ya que CD25 también puede expresarse en linfocitos T activados y FOXP3 puede aparecer de forma transitoria en algunas células T humanas no reguladoras. Por ello, la baja expresión de CD127 se utiliza con frecuencia para mejorar la identificación de Treg, de modo que el fenotipo CD4⁺CD25^{alto}CD127^{bajo}/–FOXP3⁺ resulta más informativo en estudios inmunológicos humanos (Liu et al., 2006; Wang, L., et al., 2025).

Además de estos marcadores básicos, las Treg pueden expresar moléculas asociadas con activación y función supresora, como CTLA-4, ICOS, TIGIT, GITR, PD-1 y CD39. Estas moléculas no solo contribuyen a la caracterización fenotípica, sino que también permiten inferir parcialmente el estado funcional de las Treg en distintos tejidos o contextos patológicos (Wang, L., et al., 2025). Helios y Neuropilina-1 se han utilizado como posibles marcadores de

tTreg, pero no distinguen de manera completamente específica entre tTreg y pTreg. En cambio, GPA33 se ha propuesto como un marcador útil para identificar Treg humanas más estables y con menor producción de citocinas efectoras, aunque su aplicación debe interpretarse dentro del contexto experimental correspondiente (Opstelten et al., 2020).

La heterogeneidad fenotípica de las Treg también puede analizarse según su estado de activación. En humanos, Miyara et al. (2009) distinguieron células Treg en reposo $CD45RA^+FOXP3^{\text{bajo}}$, Treg activadas $CD45RA^-FOXP3^{\text{alto}}$ con capacidad supresora, y una fracción $CD45RA^-FOXP3^{\text{bajo}}$ con producción de citocinas y menor función supresora. Esta clasificación es relevante porque demuestra que la positividad para FOXP3 no equivale automáticamente a una función reguladora uniforme. A nivel funcional, las Treg efectoras suelen localizarse con mayor frecuencia en tejidos periféricos e inflamados y presentan mayor adaptación al entorno local. Cretney et al. (2011) demostraron que Blimp-1 e IRF4 participan conjuntamente en la diferenciación y función de Treg efectoras, lo que refuerza la idea de que el fenotipo Treg depende del tejido, el estado de activación y el programa transcripcional.

En conjunto, el origen, el desarrollo y la heterogeneidad fenotípica de las Treg explican por qué estas células no deben considerarse una población uniforme. Esta diversidad proporciona la base conceptual para analizar, en las siguientes secciones, cómo FOXP3 y otros factores de transcripción regulan la estabilidad de las Treg y cómo sus programas moleculares se traducen en mecanismos inmunosupresores relevantes para el microambiente tumoral del cáncer de mama.

5.2.2 FOXP3 Y RED DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN EN TREG

A partir de la diversidad de origen, desarrollo y fenotipo descrita en el apartado anterior, es necesario analizar la base molecular que sostiene la identidad reguladora de las Treg. FOXP3 se considera el factor de transcripción definitorio del linaje Treg, ya que su expresión se asocia con el desarrollo, la estabilidad funcional y la capacidad supresora de estas células; además, los defectos en este eje comprometen de manera profunda la tolerancia inmunológica (Hori et al., 2003; Fontenot et al., 2003; Wang, L., et al., 2025). No obstante, la evidencia actual indica que FOXP3 no actúa como un interruptor aislado, sino como un nodo integrador dentro de una red transcripcional, epigenética y cromatínica más amplia (Ono, 2020; Chowdhary et al., 2024).

Desde el punto de vista genómico, FOXP3 contribuye a activar genes asociados al programa regulador y a limitar la expresión de genes vinculados con linfocitos T efectores convencionales. Sin embargo, su efecto no se explica únicamente por la unión directa a todos los genes diana. Van der Veecken et al. (2020) demostraron que FOXP3 moldea la identidad de las Treg en gran medida mediante la modulación de intermediarios transcripcionales y factores de remodelación de la cromatina, lo que permite reinterpretar su papel como regulador de redes preexistentes más que como generador único de un programa celular desde cero.

Esta visión se refuerza con el marco integrado propuesto por Chowdhary et al. (2024), quienes describieron que la identidad Treg depende de la actividad combinada de múltiples factores de transcripción. En este modelo, FOXP3 amplifica y estabiliza programas reguladores preexistentes, pero sus efectos pueden variar según los socios transcripcionales y el sub-

tipo de Treg. Por ejemplo, algunas subpoblaciones colónicas, como las Treg Helios⁺, muestran mayor dependencia de FOXP3, mientras que las Treg RORγ⁺ pueden conservar parte de su programa regulador con una dependencia relativamente menor de este factor (Chowdhary et al., 2024). Por tanto, FOXP3 debe entenderse como un factor central de integración, pero no como el único determinante de la identidad Treg.

Dentro de esta red, IRF4 representa uno de los socios funcionales clásicos de FOXP3. Zheng et al. (2009) demostraron que el programa supresor de las Treg puede utilizar IRF4 para controlar respuestas inmunitarias de tipo TH2. Este hallazgo es relevante porque muestra que las Treg no regulan todas las respuestas inmunitarias mediante un mecanismo uniforme, sino que pueden incorporar factores asociados a linajes efectores específicos para inhibir de manera más precisa determinados tipos de respuesta inflamatoria.

GATA3 también participa en la estabilidad funcional de las Treg, especialmente en contextos inflamatorios. En modelos murinos, Wohlfert et al. (2011) mostraron que GATA3 contribuye al mantenimiento de la expresión de FOXP3 y restringe la adquisición de rasgos efectores por parte de las Treg durante la inflamación. De este modo, GATA3 no debe interpretarse únicamente como un factor asociado a células TH2, sino también como un componente de la red que ayuda a preservar la identidad reguladora en condiciones de estrés inmunológico.

BATF constituye otro componente importante de la especialización de las Treg. Hayatsu et al. (2017) identificaron a BATF como un factor crítico para la diferenciación y acumulación de Treg tisulares, mientras que Xu et al. (2021) mostraron que BATF regula la especificación funcional de las Treg y su aptitud metabólica asociada al metabolismo de triglicéridos

en respuestas alérgicas. En conjunto, estos estudios indican que BATF participa en la adaptación de las Treg a contextos tisulares e inflamatorios específicos, lo que es particularmente importante para comprender la plasticidad funcional de las Treg fuera de los órganos linfoides secundarios.

En entornos intestinales y mucosos, c-Maf es otro factor relevante para la especialización de subpoblaciones Treg. Wheaton et al. (2017) demostraron que c-Maf es necesario para la generación de Treg ROR γ t⁺ y de células T reguladoras foliculares (Tfr), aunque no controla por igual todas las poblaciones Treg. Esta evidencia apoya la idea de que el programa Treg combina un núcleo común dependiente de FOXP3 con módulos auxiliares específicos del tejido, del estado inflamatorio y de la función inmunológica requerida.

La regulación de FOXP3 también está vinculada con la organización tridimensional de la cromatina. Ramirez et al. (2022) mostraron que FOXP3 puede asociarse con bucles entre enhancers y promotores, favoreciendo la expresión génica específica de Treg mediante interacciones cromatínicas de largo alcance. Esta dimensión epigenómica permite explicar por qué la función de FOXP3 no se limita a la unión local a promotores, sino que puede integrarse en estructuras reguladoras más amplias que coordinan la actividad de múltiples regiones genómicas.

Finalmente, estudios recientes sugieren que los requerimientos de FOXP3 son dependientes del tiempo y del contexto celular. Hu et al. (2025) describieron que FOXP3 es especialmente importante durante el establecimiento inicial del programa Treg, mientras que ciertos programas en Treg maduras pueden mantenerse parcialmente mediante otros componentes de la red. Esta observación no reduce la importancia central de FOXP3, sino que matiza

su función y permite comprender mejor la estabilidad, la plasticidad y la especialización funcional de las Treg.

En conjunto, la red reguladora de las Treg se organiza alrededor de FOXP3, pero depende de la cooperación con factores como IRF4, GATA3, BATF, c-Maf y otros reguladores transcripcionales y epigenómicos. Esta red determina la estabilidad del linaje, la adaptación tisular y la especialización funcional de las Treg, y proporciona la base molecular necesaria para comprender cómo estas células ejecutan posteriormente sus mecanismos inmunosupresores en condiciones fisiológicas y en el microambiente tumoral (Ono, 2020; Chowdhary et al., 2024; Wang, L., et al., 2025).

5.2.3 MECANISMOS DE ACCIÓN INMUNOSUPRESORA DE TREG

Una vez establecida la red molecular que sostiene la identidad de las Treg, resulta necesario analizar cómo dichos programas transcripcionales se traducen en funciones inmunosupresoras concretas. Las células T reguladoras no actúan mediante una sola vía, sino a través de mecanismos complementarios cuyo predominio depende del tejido, del estado de activación celular y del contexto inflamatorio o tumoral. De forma general, sus efectos pueden agruparse en cinco categorías principales: secreción de mediadores solubles, regulación metabólica, modulación de células presentadoras de antígenos, citotoxicidad dependiente del contexto y control de la migración o localización tisular de otras células inmunitarias (Shevach, 2009; Vignali et al., 2008; Dikiy y Rudensky, 2023; Wang, L., et al., 2025).

Un primer mecanismo corresponde a la producción de citocinas inmunosupresoras, entre las que destacan IL-10, TGF- β e IL-35. La IL-10 contribuye a limitar la activación de células presentadoras de antígenos y la producción de citocinas proinflamatorias, reduciendo

indirectamente la activación de linfocitos T efectores. El TGF- β participa en la inhibición de respuestas efectoras, en el mantenimiento de la tolerancia periférica y, en determinados entornos, en la inducción de Treg periféricas o inducidas. Por su parte, IL-35 ha sido descrita como una citocina inhibitoria asociada a Treg que puede contribuir a su actividad supresora máxima. No obstante, la relevancia relativa de cada citocina varía según el tipo de Treg, el tejido y el contexto fisiopatológico, por lo que no debe interpretarse como un mecanismo uniforme en todas las condiciones (Shevach, 2009; Collison et al., 2007; Goldmann et al., 2024).

Un segundo mecanismo importante es la regulación metabólica del entorno inmunitario. Las Treg expresan altos niveles de CD25, la cadena alfa del receptor de IL-2, lo que les permite captar IL-2 de manera eficiente y reducir su disponibilidad local para linfocitos T efectores. Debido a que la IL-2 es necesaria para la expansión y supervivencia de múltiples células T activadas, esta competencia puede limitar la proliferación clonal de células efectoras. Además, las Treg pueden participar en la conversión de ATP extracelular en adenosina mediante la acción coordinada de CD39 y CD73. La adenosina generada en el microambiente local ejerce efectos inmunosupresores sobre células T efectoras y otros componentes del sistema inmunitario, contribuyendo a disminuir la activación inflamatoria (Deaglio et al., 2007; Dikiy y Rudensky, 2023; Wang, L., et al., 2025).

Un tercer mecanismo se relaciona con la regulación de células presentadoras de antígenos, especialmente células dendríticas. Las Treg expresan CTLA-4, una molécula inhibitoria capaz de interactuar con CD80 y CD86 en células presentadoras de antígenos. Esta interacción reduce la disponibilidad de señales coestimuladoras necesarias para la activación plena de linfocitos T mediante CD28. Además, se ha descrito que CTLA-4 puede retirar CD80/CD86 de la superficie de células presentadoras de antígenos mediante transendocitosis, lo que proporciona una base molecular para su función inhibidora extrínseca. De este modo, las Treg no solo actúan sobre linfocitos T ya activados, sino que también limitan la activación inicial de nuevas respuestas inmunitarias (Qureshi et al., 2011; Dikiy y Rudensky,

2023; Wang, L., et al., 2025).

En ciertos contextos, las Treg también pueden ejercer mecanismos citotóxicos. Estudios experimentales han demostrado que algunas Treg pueden emplear moléculas como granzima B y perforina para eliminar células diana o modular poblaciones inmunitarias específicas. Sin embargo, este mecanismo no debe considerarse dominante ni universal en todas las Treg; más bien representa una vía adicional que puede adquirir importancia en condiciones particulares, incluyendo determinados modelos tumorales. Por esta razón, la citotoxicidad mediada por Treg debe describirse de manera prudente y dependiente del contexto (Cao et al., 2007).

En el microambiente tumoral, estos mecanismos adquieren una dimensión adicional porque la inmunosupresión no se limita al contacto entre células individuales. Las Treg pueden contribuir a restringir la migración, infiltración y función de células inmunitarias efectoras dentro del tumor, además de interactuar con componentes del estroma, la vasculatura y el metabolismo local. En tumores sólidos, esta capacidad puede favorecer un estado en el que la respuesta inmunitaria antitumoral está presente, pero funcionalmente contenida. Por ello, las Treg intratumorales no solo reducen la actividad de células T CD8⁺, sino que también participan en la organización espacial y funcional de un microambiente inmunosupresor (Scott et al., 2021; Goldmann et al., 2024).

Los principales mecanismos inmunosupresores de las Treg descritos en esta sección se integran en la Figura 2. Esta figura permite visualizar que las Treg no actúan mediante una sola vía, sino a través de varios mecanismos complementarios dentro del microambiente tumoral del TNBC. Entre ellos se incluyen la captación de IL-2 mediante CD25, la regulación de células presentadoras de antígeno por CTLA-4, la secreción de citocinas inhibitorias, la generación de adenosina mediante CD39/CD73 y la retención de Treg en el tumor a través de vías como CCR8.

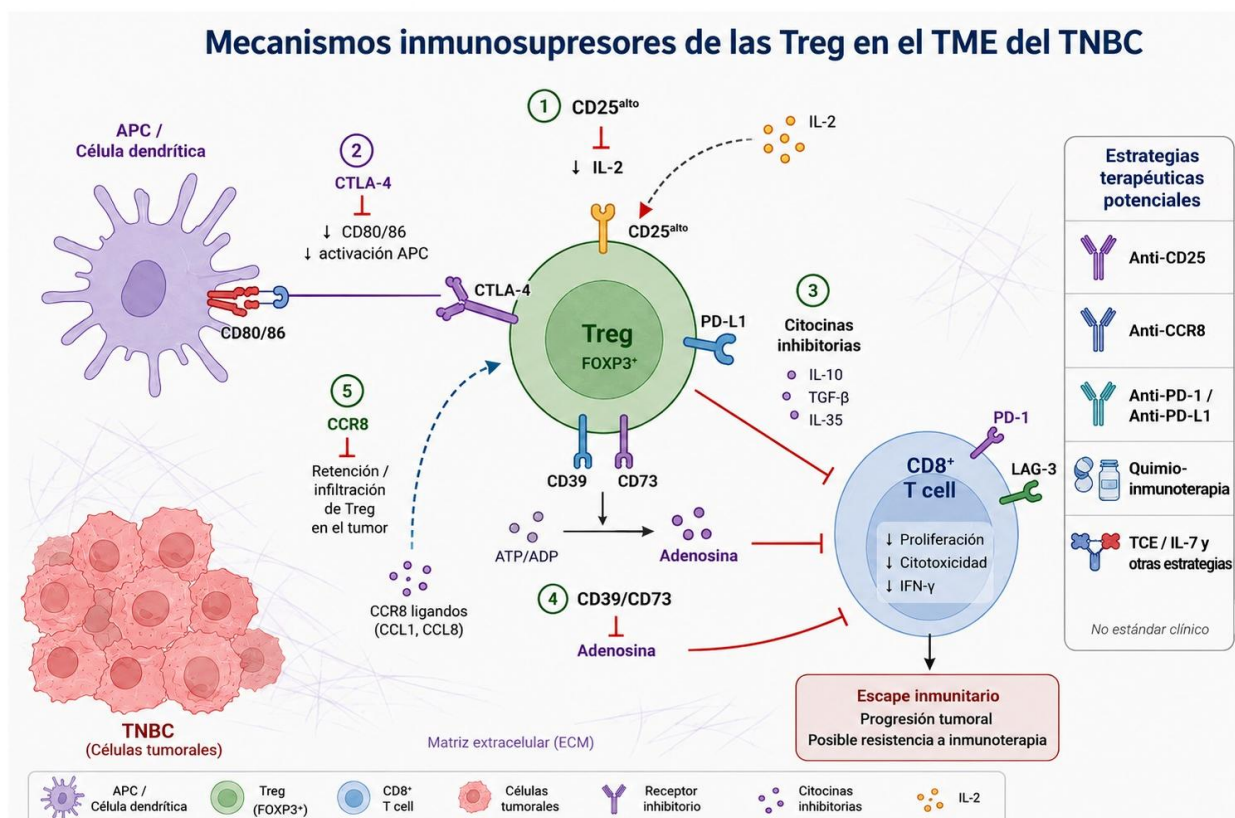


Figura 2. Mecanismos inmunosupresores de las Treg en el microambiente tumoral del TNBC.

Como se observa en la Figura 2, estos mecanismos pueden reducir la proliferación, citotoxicidad y producción de IFN- γ de las células T CD8⁺. Por esta razón, aunque las Treg son necesarias para mantener la tolerancia inmunológica en condiciones normales, dentro del TNBC pueden favorecer el escape inmunitario, la progresión tumoral y una posible resistencia a la inmunoterapia. Esta base permite comprender por qué las Treg se analizan en esta monografía como una posible diana farmacológica dentro del TME.

En conjunto, los mecanismos de acción inmunosupresora de las Treg incluyen citocinas inhibitorias, competencia por IL-2, metabolismo de adenosina, regulación de la coestimulación mediante CTLA-4, citotoxicidad dependiente del contexto y control espacial de la infiltración inmunitaria. Esta diversidad funcional explica por qué las Treg son esenciales para

mantener la tolerancia inmunológica, pero también por qué pueden favorecer la evasión inmunitaria cuando se acumulan en el microambiente tumoral. Esta base conceptual permite analizar, en la siguiente sección, cómo las Treg infiltradas en el cáncer de mama triple negativo contribuyen a la inmunosupresión local, a la interacción con células tumorales y a la resistencia terapéutica.

5.3 CÉLULAS T REGULADORAS EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

5.3.1 INFILTRACIÓN, LOCALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE TREG EN TUMORES MAMARIOS TRIPLE NEGATIVOS

A partir de la heterogeneidad molecular del cáncer de mama, de la relevancia del microambiente tumoral (TME) y de los mecanismos inmunosupresores generales de las Treg descritos en las secciones anteriores, el análisis se centra ahora en el cáncer de mama triple negativo (TNBC). Este subtipo se define por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y HER2, lo que limita el uso de terapias endocrinas o anti-HER2 y aumenta la importancia de la quimioterapia, la inmunoterapia y la caracterización del TME inmunitario (Sabit et al., 2025; Serrano García et al., 2024). En comparación con otros subtipos, muchos TNBC presentan una mayor infiltración inmunitaria y una relación más estrecha entre linfocitos infiltrantes tumorales (TIL), expresión de PD-L1, evasión inmune y respuesta terapéutica; por ello, este subtipo constituye un contexto especialmente relevante para estudiar el papel de las Treg en la inmunosupresión tumoral (Shin et al., 2024; Sabit et al., 2025).

En el TNBC, la presencia de Treg no debe interpretarse únicamente como un recuento celular, sino como una variable funcional del TME. Diversos estudios han descrito la presencia de poblaciones CD4⁺FOXP3⁺, firmas asociadas a infiltración de Treg o programas

inmunosupresores relacionados con Treg en determinados contextos de TNBC (Huang et al., 2023; Serrano García et al., 2024). Sin embargo, debido a la heterogeneidad interna del TNBC, es más preciso afirmar que existen subgrupos tumorales con enriquecimiento de Treg o con mayor actividad inmunosupresora asociada a Treg, en lugar de asumir una infiltración uniforme en todos los casos.

Desde la perspectiva espacial, la localización de las Treg es tan importante como su abundancia. En un estudio comparativo de tumores mamarios con alto nivel de TIL, Shin et al. (2024) analizaron 18 casos de TNBC y 14 casos de cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo mediante inmunofluorescencia múltiple para CD20, CD8, CD4 y FOXP3. Los autores observaron que el TNBC presentaba una composición inmunitaria distinta, con mayor proporción de células inmunitarias CD8⁺ y CD4⁺FOXP3⁺ en el estroma; además, los tumores TNBC PD-L1 positivos mostraban una mayor densidad de células CD4⁺FOXP3⁺ en la región estromal y una mayor concentración de células inmunitarias próximas a las células tumorales (Shin et al., 2024). De forma complementaria, Park et al. (2025) mostraron, en TNBC tratado con quimioterapia neoadyuvante, que los tumores con respuesta patológica completa presentaban enriquecimiento de células CD8⁺ y CD20⁺, mientras que los casos sin respuesta completa mostraban mayor proporción de células CD4⁺FOXP3⁺ en la región tumoral. Estos hallazgos indican que el análisis de las Treg en TNBC debe considerar no solo su número total, sino también su distribución en el estroma, su proximidad a los nidos tumorales y su relación espacial con otras células inmunitarias.

En cuanto a la caracterización fenotípica, las Treg asociadas al tumor se identifican habitualmente mediante un perfil CD4⁺CD25^{alto}FOXP3⁺, con baja expresión de CD127 cuando se dispone de análisis citométrico. No obstante, la positividad para FOXP3 por sí sola no describe completamente el estado funcional de las Treg, ya que su capacidad supresora depende también de marcadores de activación, residencia tisular y adaptación al TME, como CTLA-4, ICOS, TIGIT, PD-1, GITR, CD39 y receptores de quimiocinas como CCR8 (Plitas et

al., 2016; Serrano García et al., 2024). Por esta razón, en el TNBC es preferible interpretar FOXP3 como un marcador central de linaje Treg, pero no como una medida aislada y suficiente de actividad inmunosupresora.

El trabajo de Plitas et al. (2016) proporciona una base importante para comprender este fenotipo especializado en cáncer de mama humano. En muestras de carcinomas mamarios no tratados, tejido mamario normal y sangre periférica, estos autores demostraron que las Treg residentes en el tumor presentaban una fuerte capacidad supresora y un perfil transcripcional más parecido al de las Treg residentes en tejido mamario normal que al de las Treg activadas de sangre periférica. Además, identificaron la regulación positiva de genes de citocinas y receptores de quimiocinas, entre ellos CCR8, en las Treg intratumorales (Plitas et al., 2016). Aunque este estudio no se limitó exclusivamente al TNBC, sus resultados permiten sustentar la idea de que las Treg infiltradas en tumores mamarios pueden adquirir un fenotipo especializado de residencia y adaptación tumoral.

La relevancia clínica de las Treg en TNBC también se ha reforzado con estudios más recientes. Jeon et al. (2025), en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo tratados con quimioinmunoterapia en el ensayo KORNELIA, observaron que la proporción y la respuesta proliferativa de Treg circulantes aumentaban tras el tratamiento. De manera particular, en el grupo TNBC se detectó un aumento de Treg circulantes con clonotipos relacionados con el tumor, y una mayor proliferación de Treg se asoció con una peor respuesta clínica. Además, los autores propusieron un biomarcador basado en Treg capaz de predecir respuesta y supervivencia en TNBC (Jeon et al., 2025). Estos datos indican que las Treg no solo representan una población inmunosupresora local, sino también una variable dinámica relacionada con la respuesta terapéutica.

La localización de las Treg debe interpretarse dentro de la arquitectura inmunitaria general del TNBC, que incluye la distribución de TIL, la relación con células CD8⁺ y CD4⁺, la

expresión de PD-L1 y la presencia de estructuras linfoides terciarias (TLS). Las TLS son agregados linfoides ectópicos que pueden organizar respuestas inmunitarias locales; en TNBC temprano, Boissière-Michot et al. (2024) mostraron que las TLS son frecuentes y que su presencia, especialmente cuando se ubican en la periferia tumoral, puede reflejar de forma integrada la organización del TME inmunitario. Por tanto, el análisis de las Treg en TNBC no debe limitarse a cuantificar células FOXP3⁺ aisladas, sino que debe relacionarse con la estructura espacial del TME y con la organización de la respuesta inmune antitumoral (Shin et al., 2024; Boissière-Michot et al., 2024).

En conjunto, las Treg en el TNBC pueden caracterizarse por una presencia relevante en determinados subgrupos tumorales, una localización espacial heterogénea, un fenotipo basado en FOXP3 pero dependiente de marcadores funcionales adicionales, y una relación dinámica con la respuesta a la inmunoterapia. Estas características justifican que la siguiente subsección analice de manera específica cómo las Treg interactúan con las células tumorales, los linfocitos T CD8⁺, los macrófagos asociados al tumor, los fibroblastos, la matriz extracelular y el entorno metabólico del TNBC para sostener la evasión inmunitaria y la resistencia terapéutica (Sabit et al., 2025; Serrano García et al., 2024; Jeon et al., 2025).

5.3.2 INTERACCIÓN TREG–CÉLULAS TUMORALES–MICROAMBIENTE EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Tras establecer que las Treg en el TNBC se caracterizan no solo por su presencia, sino también por su localización espacial y su fenotipo intratumoral, es necesario analizar cómo estas células se integran en las redes de comunicación del microambiente tumoral. En este subtipo, la función de las Treg debe interpretarse como la convergencia entre los mecanismos inmunosupresores descritos en la sección 3.2.3 y las particularidades inmunológicas del TNBC descritas en la sección 3.3.1. Dado que el TNBC carece de ER, PR y HER2, y suele

depender en mayor medida de estrategias como quimioterapia, inmunoterapia y tratamientos combinados, los circuitos inmunitarios del TME adquieren una importancia especial para comprender la progresión tumoral, la evasión inmunitaria y la respuesta terapéutica (Sabit et al., 2025; Serrano García et al., 2024).

El TME del TNBC puede entenderse como una red dinámica formada por células tumorales, Treg, linfocitos T CD8⁺, linfocitos T CD4⁺ no reguladores, células NK, macrófagos asociados al tumor (TAM), células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), fibroblastos asociados al cáncer (CAF), células endoteliales y matriz extracelular. En esta red, las células tumorales no actúan de manera aislada: pueden modular el entorno local mediante quimiocinas, citocinas, metabolitos y señales de superficie que favorecen el reclutamiento o la activación de poblaciones inmunosupresoras. A su vez, las Treg contribuyen a mantener un estado de tolerancia local al limitar la activación de células T efectoras y favorecer una arquitectura inmunitaria menos permisiva para la eliminación tumoral (Sabit et al., 2025; Serrano García et al., 2024). Por tanto, la relación Treg–célula tumoral debe describirse como un circuito de retroalimentación dentro de un TME inmunológicamente complejo, y no como una interacción lineal simple.

Uno de los niveles más importantes de esta interacción es el reclutamiento y la retención de Treg intratumorales. En tumores sólidos, la acumulación de Treg puede estar mediada por ejes de quimiocinas como CCL17/CCL22–CCR4 y CCL1–CCR8. En cáncer de mama humano, Plitas et al. (2016) demostraron que las Treg residentes en el tumor presentan un perfil distintivo y una elevada expresión de CCR8. Este hallazgo es relevante para interpretar el TNBC, aunque debe señalarse que dicho estudio no estuvo limitado exclusivamente a este subtipo. En consecuencia, CCR8 debe considerarse un marcador funcional importante de Treg tumorales y una posible vía de retención o direccionamiento intratumoral, pero no como un marcador único ni absolutamente específico de todas las Treg en TNBC (Plitas et al., 2016; Serrano García et al., 2024).

Una vez establecidas en el TME, las Treg pueden restringir la inmunidad antitumoral por vías que ya fueron descritas de forma general en la sección 3.2.3. En el TNBC, estas vías adquieren relevancia particular porque el tumor puede presentar infiltración inmunitaria relativamente alta, pero funcionalmente limitada. Las Treg pueden reducir la activación de linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺, disminuir la producción de citocinas efectoras, interferir con la coestimulación mediada por células presentadoras de antígenos, competir por IL-2 y favorecer metabolitos inmunosupresores como la adenosina (Serrano García et al., 2024). De esta manera, el problema inmunológico del TNBC no siempre es la ausencia de células inmunitarias, sino la coexistencia de infiltración inmune con mecanismos locales que reducen su eficacia funcional.

La interacción de las Treg con otras poblaciones inmunosupresoras también es central. Los TAM con fenotipo asociado a inmunosupresión, las MDSC y ciertos subtipos de CAF pueden contribuir a un entorno que limita la citotoxicidad de células CD8⁺ y NK. En el cáncer de mama, las CAF-S1 se han relacionado con un microambiente inmunosupresor al reclutar células CD4⁺CD25⁺ mediante CXCL12, favorecer su retención por moléculas como OX40L, PD-L2 y JAM2, y promover características CD25^{alto}FOXP3^{alto} mediante B7-H3, CD73 y DPP4 (Costa et al., 2018). Este mecanismo no debe interpretarse como exclusivo del TNBC, pero es especialmente relevante porque las poblaciones CAF-S1/CAF-S4 se acumulan de forma diferencial en tumores triple negativos y pueden contribuir a la exclusión o disfunción de linfocitos citotóxicos (Costa et al., 2018; Serrano García et al., 2024).

El entorno metabólico constituye otro nivel de regulación. El TNBC se asocia con reprogramación metabólica, hipoxia, acumulación de lactato, acidificación y competencia por nutrientes, condiciones que pueden disminuir la actividad de células T efectoras y favorecer mecanismos de evasión inmunitaria (Sabit et al., 2025). Sin embargo, conviene evitar una afirmación absoluta según la cual todas las Treg se benefician por igual de estas condiciones.

Lo más preciso es señalar que ciertos estados metabólicos del TME pueden facilitar la persistencia o función de subpoblaciones Treg adaptadas al tumor, mientras reducen la proliferación, citotoxicidad o producción de citocinas de células efectoras. Esta diferencia funcional ayuda a explicar por qué un tumor inmunológicamente infiltrado puede permanecer clínicamente resistente a la eliminación inmunitaria.

La dimensión espacial de estas interacciones es igualmente relevante. Los estudios de inmunofluorescencia multiplex y ómica espacial muestran que la localización de las células inmunitarias dentro del tumor modifica la interpretación biológica de la infiltración. En una cohorte de cáncer de mama con alto nivel de TIL, Shin et al. (2024) observaron diferencias entre TNBC y tumores HR⁺/HER2⁻ en la composición y distribución de células inmunitarias, incluyendo mayor proporción o densidad de células CD4⁺FOXP3⁺ en regiones estromales de determinados TNBC. Además, los enfoques de célula única y transcriptómica espacial permiten analizar las interacciones célula–célula en TNBC con mayor resolución, lo que apoya una interpretación regional del TME: no basta con contar Treg, sino que también se debe considerar si se ubican en el estroma, en bordes de infiltración, cerca de células tumorales o en zonas de exclusión inmunitaria (Shin et al., 2024; Xin et al., 2025).

Estudios ómicos recientes también sugieren que no todas las Treg intratumorales tienen el mismo estado funcional. Por ejemplo, Tang et al. (2025) identificaron en TNBC una subpoblación IL32^{high} Treg asociada con evasión tumoral y peor pronóstico. Esta observación debe interpretarse con cautela, ya que procede de análisis multi-ómicos y requiere validación adicional; sin embargo, refuerza la idea de que el estudio de las Treg en TNBC debe avanzar desde el recuento global de FOXP3⁺ hacia la caracterización de subpoblaciones funcionales, estados transcripcionales y relaciones espaciales dentro del TME.

Esta red de interacciones tiene implicaciones terapéuticas. La presencia de TIL o de expresión de PD-L1 no garantiza por sí sola una respuesta eficaz a inmunoterapia si persisten

circuitos de supresión mediados por Treg, TAM, CAF, MDSC o vías metabólicas inhibitorias (Serrano García et al., 2024; Sabit et al., 2025). Asimismo, los datos clínicos recientes que relacionan la proliferación de Treg con clonotipos asociados al tumor y la respuesta a quimio-inmunoterapia sugieren que las Treg pueden funcionar como una variable dinámica, no solo como un marcador estático de infiltración (Jeon et al., 2025). No obstante, esta relación debe evaluarse con cautela y dentro de la evidencia preclínica y clínica disponible, que se desarrollará en la sección 3.3.3.

En conjunto, las Treg en el TNBC participan en una red de interacción multinivel que incluye reclutamiento por quimiocinas, supresión de linfocitos efectores, cooperación con TAM/MDSC/CAF, adaptación metabólica y organización espacial del TME. Esta visión permite conectar la biología general de las Treg con la inmunopatología específica del TNBC y justifica el análisis posterior de la evidencia experimental, clínica y terapéutica sobre estas células.

5.3.3 EVIDENCIA PRECLÍNICA (ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO) Y EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE TREG EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Una vez descritas la infiltración, la distribución espacial y las interacciones de las Treg con el microambiente tumoral del TNBC, resulta necesario evaluar qué tipo de evidencia sustenta su relevancia biológica y clínica. Esta evidencia puede organizarse en tres niveles complementarios: estudios en tejido humano y análisis ex vivo, modelos preclínicos funcionales y estudios clínico-translacionales basados en biomarcadores. Esta distinción es importante porque no todas las observaciones sobre Treg tienen el mismo grado de aplicabilidad clínica: la presencia de Treg en el tumor no demuestra por sí sola causalidad funcional ni eficacia terapéutica.

En tejido humano, el estudio de Plitas et al. (2016) constituye una base importante

para comprender la especialización de las Treg intratumorales en cáncer de mama. Los autores analizaron carcinomas mamarios humanos no tratados, tejido mamario normal y sangre periférica, y observaron que las Treg residentes en el tumor presentaban una capacidad supresora marcada y un perfil de expresión génica diferente al de las Treg activadas de sangre periférica. Además, identificaron una alta expresión de CCR8 en Treg tumorales, lo que apoyó la hipótesis de que las Treg intratumorales no son una simple extensión de las Treg circulantes, sino poblaciones adaptadas al tejido tumoral. No obstante, este estudio no se limitó exclusivamente al TNBC, por lo que debe utilizarse como evidencia humana de base sobre cáncer de mama y no como prueba directa exclusiva de TNBC.

Como complemento específico de TNBC, Huang et al. (2023) analizaron la asociación entre Treg, microambiente inmune tumoral, pronóstico y respuesta a inmunoterapia en carcinomas triple negativos. Este tipo de evidencia bioinformática y traslacional es útil para identificar firmas relacionadas con Treg y proponer modelos de estratificación, pero debe interpretarse como evidencia asociativa y generadora de hipótesis, no como prueba causal de que las Treg sean por sí solas responsables de la progresión tumoral o de la resistencia terapéutica.

La evidencia preclínica específica para TNBC se fortalece con el trabajo de Fattori et al. (2023). Este estudio mostró que un microambiente inmunosupresor en TNBC resistente al bloqueo de PD-1 puede estar marcado por un desequilibrio entre células T CD8⁺ efectoras y Treg efectoras CD25^{alto}. En modelos preclínicos, el uso de anticuerpos anti-CD25 optimizados, diseñados para reducir Treg efectoras sin bloquear de forma indiscriminada la señalización de IL-2 necesaria para células efectoras, potenció la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1. Estos hallazgos son relevantes porque desplazan el foco desde el recuento total de Treg hacia subpoblaciones funcionales con mayor capacidad supresora y mayor participación en la resistencia a inmunoterapia.

Otros estudios sobre dianas como CD25, CCR4, CCR8, CTLA-4, ICOS o GITR aportan una base farmacológica más amplia para modular Treg en tumores sólidos. Sin embargo, no todos estos trabajos se desarrollan en TNBC ni todos demuestran beneficio clínico directo en pacientes con este subtipo. Por ello, en esta subsección deben considerarse como evidencia de apoyo o extrapolable, mientras que la discusión detallada de estrategias terapéuticas dirigidas contra Treg se desarrolla con mayor profundidad en la sección 3.4.

En el nivel clínico-translacional, Jeon et al. (2025) aportan una evidencia especialmente relevante para TNBC. En pacientes con cáncer de mama HER2-negativo incluidos en el ensayo KORNELIA, los autores analizaron muestras de sangre periférica antes del tratamiento y una semana después de la combinación de nivolumab con eribulina. El estudio incluyó 65 pacientes, de los cuales 35 correspondían a TNBC y 30 a tumores luminales. Mediante inmunofenotipado y secuenciación del receptor de células T, observaron que la quimioinmunoterapia aumentaba la proporción y la proliferación de Treg circulantes, y que en TNBC se incrementaba la frecuencia de Treg con clonotipos relacionados con el tumor. De manera importante, una mayor proliferación de Treg circulantes se asoció con peor respuesta terapéutica solo en TNBC, y un biomarcador basado en Treg permitió predecir respuesta clínica y supervivencia.

Estos resultados sugieren que las Treg pueden funcionar no solo como componentes supresores dentro del microambiente tumoral, sino también como biomarcadores dinámicos de resistencia inmunológica. Sin embargo, la interpretación debe ser cuidadosa: Jeon et al. (2025) no demuestra que la eliminación terapéutica de Treg mejore por sí misma el pronóstico en pacientes con TNBC, sino que identifica una asociación clínico-translacional entre la expansión/proliferación de Treg relacionadas con tumor y la baja eficacia de la quimioinmunoterapia. Por tanto, su valor principal para esta monografía es apoyar el papel de las Treg como variable de estratificación y monitorización de respuesta.

En el contexto clínico actual, el TNBC es uno de los subtipos de cáncer de mama en los que la inmunoterapia tiene mayor relevancia, especialmente porque la combinación de quimioterapia con inhibidores de PD-1/PD-L1 se ha incorporado a determinados escenarios de tratamiento. Aun así, la respuesta a la inmunoterapia sigue siendo heterogénea. La evidencia disponible indica que esta variabilidad no depende únicamente de factores intrínsecos de las células tumorales, sino también de la arquitectura inmunitaria del TME, incluyendo Treg, TAM, MDSC, CAF, expresión de PD-L1 y distribución espacial de las células efectoras.

En conjunto, la evidencia disponible apoya que las Treg tienen relevancia biológica y potencial valor clínico en TNBC. Los estudios en tejido humano demuestran que las Treg intratumorales de cáncer de mama poseen un fenotipo especializado; los modelos preclínicos en TNBC indican que subpoblaciones Treg efectoras CD25^{alto} pueden limitar la respuesta al bloqueo de PD-1; y los datos clínico-translacionales muestran que la proliferación de Treg circulantes relacionadas con tumor puede asociarse con resistencia a la quimioinmunoterapia. Sin embargo, todavía no existe evidencia suficiente para considerar la terapia dirigida contra Treg como estándar clínico en TNBC.

5.4 CÉLULAS T REGULADORAS COMO DIANA TERAPÉUTICA EN TNBC

5.4.1 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A TREG EN TNBC

Después de establecer que las Treg infiltradas en el TNBC pueden contribuir a la evasión inmunitaria, a la resistencia al bloqueo de PD-1 y a la configuración de un microambiente tumoral inmunosupresor, la pregunta terapéutica central no consiste únicamente en determinar si estas células están presentes, sino en evaluar si pueden modularse de manera selectiva sin comprometer la tolerancia inmunológica sistémica (Huang et al., 2023; Fattori et al., 2023; Basurto-Olvera et al., 2025). En la actualidad, las terapias dirigidas específicamente

contra Treg no constituyen un estándar clínico para el TNBC; sin embargo, representan una línea traslacional relevante para mejorar la respuesta a inmunoterapia y para diseñar combinaciones más precisas.

De forma general, las estrategias dirigidas a Treg pueden agruparse en cuatro enfoques complementarios: la depleción selectiva de Treg intratumorales, el bloqueo de su reclutamiento o permanencia en el tumor, la modulación funcional de sus moléculas inmunorreguladoras y la entrega dirigida de fármacos mediante plataformas conjugadas (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024; Yang y Bae, 2023). Estas estrategias no son excluyentes, ya que una misma intervención puede reducir la población de Treg, alterar su función supresora y modificar la interacción con células presentadoras de antígenos o linfocitos T efectores.

Una de las dianas históricamente más estudiadas es CD25, la cadena alfa del receptor de IL-2. Debido a que muchas Treg, especialmente las Treg efectoras intratumorales, expresan altos niveles de CD25, esta molécula se ha propuesto como blanco para reducir la inmunosupresión local. En TNBC, Fattori et al. (2023) mostraron que un microambiente resistente al bloqueo de PD-1 puede estar marcado por un desequilibrio entre linfocitos T CD8⁺ efectores y Treg efectoras CD25^{high}. En modelos preclínicos de TNBC, el uso de anticuerpos anti-CD25 con Fc optimizado y conservación de la señalización de IL-2 potenció la respuesta al bloqueo de PD-1, lo que respalda la hipótesis de que la depleción de Treg efectoras puede aumentar la eficacia de la inmunoterapia (Fattori et al., 2023). No obstante, CD25 no es una diana exclusiva de Treg intratumorales, ya que también puede expresarse en células T activadas y en Treg periféricas necesarias para la tolerancia sistémica; por ello, las estrategias anti-CD25 deben interpretarse como aproximaciones de precisión todavía en desarrollo y no como intervención clínica establecida para TNBC (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024).

En comparación con CD25, CCR8 ha recibido atención creciente por su expresión predominante en Treg efectoras infiltradas en tumores. Plitas et al. (2016) identificaron una

expresión elevada de CCR8 en Treg residentes en tumores de mama humanos, lo que sugiere que esta molécula puede formar parte del fenotipo adaptado al microambiente tumoral. De manera complementaria, Wen et al. (2025) señalan que CCR8 se expresa de forma preferente en Treg efectoras intratumorales y en menor medida en Treg periféricas o células T convencionales, lo que lo convierte en una diana prometedora para mejorar la selectividad terapéutica. Sin embargo, esta evidencia debe formularse con cautela: CCR8 no ha sido validado todavía como diana clínica estándar en TNBC, y gran parte de la evidencia terapéutica procede de estudios preclínicos o de ensayos tempranos en otros tumores sólidos (Plitas et al., 2016; Wen et al., 2025).

El bloqueo del reclutamiento de Treg también puede abordarse mediante ejes de quimiocinas como CCL17/CCL22-CCR4 y CCL1-CCR8. En este contexto, CCR4 es relevante para explicar la migración de Treg hacia el TME, pero su utilidad como diana terapéutica selectiva es más limitada que la de CCR8, debido a su expresión en otras poblaciones inmunitarias. Por ello, en el marco del TNBC, las rutas CCR4 y CCR8 deben presentarse como mecanismos de reclutamiento y retención de Treg que podrían ser aprovechados terapéuticamente, aunque todavía requieren validación específica en pacientes con TNBC (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024; Wen et al., 2025).

Además de la depleción o el bloqueo de migración, otra aproximación consiste en modular moléculas funcionales asociadas a Treg, como CTLA-4, ICOS, GITR y OX40. Estas moléculas pueden influir en la interacción entre Treg, células presentadoras de antígenos y células T efectoras, y por ello se han considerado dianas relevantes en inmunoterapia (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024). Sin embargo, su interpretación debe ser cuidadosa, ya que no son marcadores exclusivos de Treg y también pueden participar en la activación, expansión o función de linfocitos T efectores. En consecuencia, las terapias dirigidas a estas moléculas no deben entenderse como estrategias puramente anti-Treg, sino como intervenciones inmunomoduladoras cuyo efecto final depende del tipo tumoral, el contexto del TME, el diseño del

anticuerpo y la combinación terapéutica utilizada.

Las plataformas de administración dirigida representan una vía adicional para aumentar la selectividad. Los conjugados farmacológicos dirigidos a Treg, incluyendo anticuerpo-fármaco conjugados, inmunotoxinas, péptido-fármaco conjugados y conjugados con ARN interferente, buscan transportar una carga terapéutica hacia células reguladoras dentro del TME, reduciendo la exposición sistémica y, potencialmente, los efectos adversos inmunitarios (Yang y Bae, 2023). Aunque esta estrategia todavía se encuentra principalmente en fase conceptual o preclínica, es relevante para el TNBC porque este subtipo suele presentar una respuesta inmunitaria local existente pero funcionalmente reprimida, lo que hace razonable explorar métodos que reduzcan la supresión intratumoral sin eliminar de forma indiscriminada las Treg sistémicas (Huang et al., 2023; Serrano García et al., 2024).

En síntesis, la lógica terapéutica de dirigir las Treg en TNBC no debe formularse como una eliminación generalizada, sino como una intervención selectiva sobre subpoblaciones intratumorales funcionalmente asociadas con inmunosupresión, resistencia al tratamiento y limitación de la respuesta efectora. CD25 y CCR8 constituyen las dianas más relevantes en la discusión actual, pero su nivel de evidencia es diferente: CD25 cuenta con evidencia preclínica específica en TNBC, mientras que CCR8 ofrece una mayor promesa de selectividad intratumoral, aunque con validación clínica aún insuficiente en este subtipo. Por tanto, el mayor potencial de estas estrategias probablemente se encuentre en combinaciones racionales con inhibidores de PD-1/PD-L1, quimioinmunoterapia u otras terapias activadoras de células T (Fattori et al., 2023; Wen et al., 2025; Basurto-Olvera et al., 2025).

Para resumir las estrategias más directamente relacionadas con la modulación terapéutica de Treg, se presenta la Tabla 1. Esta tabla diferencia entre la evidencia preclínica específica en TNBC, como el caso de anti-CD25 optimizado, y las estrategias anti-CCR8 que ya se encuentran en fases clínicas tempranas en tumores sólidos avanzados, pero que

todavía no cuentan con validación clínica madura y específica en TNBC.

Tabla 1. Estrategias farmacológicas emergentes dirigidas o relacionadas con Treg.

DIANA	FÁRMACO / ESTRATEGIA	EVIDENCIA	POBLACIÓN / MODELO	ESTADO O RESULTADO CLAVE	FUENTE
CD25	Anti-CD25 optimizado	Preclínica específica en TNBC	Modelos de TNBC resistentes a anti-PD-1	Depleción de Treg CD25 ^{alto} mejora respuesta a anti-PD-1	Fattori et al. (2023)
CCR8	Denikitug / GS-1811 ± zimberelimab	Fase I, first-in-human	Tumores sólidos avanzados	Evalúa seguridad, tolerabilidad y dosis recomendada	ClinicalTrials.gov (NCT05007782)
CCR8	CHS-114	Fase I, first-in-human	Tumores sólidos avanzados	Anti-CCR8 en monoterapia o combinación con anti-PD-1	ClinicalTrials.gov (NCT05635643); Patnaik et al. (2024)
CCR8	S-531011	Fase Ib temprana	Tumores sólidos avanzados	Anti-CCR8 dirigido a Treg infiltrantes tumorales	Doi et al. (2025)

Nota. MTD = dosis máxima tolerada; RP2D = dosis recomendada para fase II; TME = microambiente tumoral; Treg = células T reguladoras. Estas estrategias deben interpretarse como enfoques emergentes, no como tratamientos anti-Treg clínicamente validados en TNBC.

La Tabla 1 muestra que CD25 y CCR8 son las dianas más directamente relacionadas con Treg. CD25 cuenta con evidencia preclínica más específica en TNBC, mientras que CCR8 representa una estrategia prometedora por su relación con Treg infiltrantes tumorales. Sin embargo, estas estrategias aún deben interpretarse como enfoques emergentes, no como tratamientos anti-Treg clínicamente validados para TNBC.

5.4.2 TERAPIAS COMBINADAS Y POTENCIAL DE SINERGIA EN TNBC

Aunque las Treg han sido estudiadas como terapia celular en enfermedades autoinmunes, inflamatorias y en el contexto del trasplante, este enfoque no puede trasladarse de manera directa al cáncer. En esos contextos, el objetivo terapéutico es restaurar la tolerancia inmunológica y reducir una respuesta inmune excesiva o dirigida contra tejidos propios. En cambio, en el cáncer, especialmente en el TNBC, el objetivo principal de la inmunoterapia es potenciar la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T CD8⁺, células NK y otras células efectoras. Por ello, aumentar o administrar Treg como terapia celular podría reforzar la inmunosupresión del microambiente tumoral y favorecer la evasión inmune, en lugar de mejorar la eliminación del tumor (Romano et al., 2019; Plitas et al., 2016; Fattori et al., 2023).

Después de delimitar las principales estrategias dirigidas a Treg —incluida la depleción selectiva, el bloqueo de reclutamiento y la modulación funcional—, su aplicación en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) debe interpretarse principalmente como un componente de tratamientos combinados, y no como una monoterapia independiente. Esta interpretación es coherente con la biología del TNBC: la respuesta terapéutica no depende de una sola barrera inmunológica, sino de la interacción entre la resistencia intrínseca de las células tumorales, la arquitectura inmunosupresora del microambiente tumoral (TME), la función de las células T CD8⁺ y la presencia de subpoblaciones Treg activadas. Por ello, una intervención sobre Treg tendría mayor racionalidad si se integra con terapias capaces de activar, expandir o redirigir la inmunidad antitumoral (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024; Serrano García et al., 2024).

Desde esta perspectiva, el valor terapéutico de las Treg depende del contexto patológico. En enfermedades autoinmunes o inflamatorias, su función inmunosupresora puede ser beneficiosa porque limita el daño tisular causado por una respuesta inmune

excesiva. En cambio, en el TNBC, esa misma capacidad supresora puede convertirse en una barrera contra la eliminación tumoral. Por esta razón, en esta monografía las Treg no se interpretan principalmente como células terapéuticas directas contra el cáncer, sino como una diana farmacológica potencial dentro del TME. El objetivo no sería aumentar su número o función, sino bloquear su reclutamiento, reducir selectivamente las Treg intratumorales más supresoras o inhibir sus mecanismos de supresión, especialmente en combinación con fármacos capaces de restaurar la inmunidad antitumoral (Shan et al., 2022; Fattori et al., 2023; Basurto-Olvera et al., 2025).

El marco clínico actual del TNBC ya muestra que las combinaciones entre inmunoterapia y quimioterapia pueden modificar el curso de la enfermedad. El uso de pembrolizumab combinado con quimioterapia se ha consolidado en escenarios de TNBC temprano de alto riesgo y TNBC metastásico PD-L1 positivo, a partir de la evidencia de estudios como KEYNOTE-522 y KEYNOTE-355 (Cortes et al., 2022; Schmid et al., 2024; Tiberi et al., 2025). Sin embargo, estos resultados no implican que la modulación terapéutica de Treg sea ya una estrategia validada en clínica; más bien establecen el contexto en el que resulta razonable investigar si el bloqueo de circuitos inmunosupresores puede aumentar la eficacia de los inhibidores PD-1/PD-L1.

Esta distinción es importante porque permite separar dos niveles de evidencia. El primer nivel corresponde a combinaciones farmacológicas con resultados clínicos consolidados en TNBC, como inmunoterapia anti-PD-1 asociada a quimioterapia o a conjugados anticuerpo-fármaco. El segundo nivel corresponde a estrategias más directamente relacionadas con Treg, como anti-CD25 o anti-CCR8, que todavía se encuentran principalmente en fases preclínicas o clínicas tempranas. Esta separación evita atribuir a las terapias anti-Treg una eficacia clínica madura que aún no ha sido demostrada de forma específica en TNBC.

La combinación con inhibidores PD-1/PD-L1 constituye la línea más directamente conectada con la biología de las Treg en TNBC. Mientras el bloqueo PD-1/PD-L1 busca restaurar la actividad de linfocitos T efectores, las Treg intratumorales pueden mantener señales locales de supresión que reducen dicha respuesta. En este sentido, Fattori et al. (2023) proporcionan evidencia preclínica específica para TNBC al demostrar que las Treg efectoras CD25^{alto} pueden limitar la respuesta al bloqueo de PD-1 y que su depleción mediante una estrategia anti-CD25 optimizada mejora la eficacia antitumoral en modelos preclínicos. Este hallazgo apoya el concepto de combinar modulación de Treg con inmunoterapia de puntos de control, aunque no debe interpretarse como evidencia clínica definitiva.

Una segunda posibilidad es combinar la inhibición PD-1/PD-L1 con estrategias dirigidas a CCR8. A diferencia de CD25, CCR8 muestra una expresión más predominante en Treg efectoras infiltradas en tumores, con menor expresión relativa en Treg periféricas y células T convencionales, lo que podría favorecer una intervención más localizada sobre Treg intratumorales (Plitas et al., 2016; Wen et al., 2025). No obstante, en TNBC todavía falta evidencia clínica específica que demuestre la eficacia de esta combinación. Por tanto, su valor actual debe formularse como una hipótesis traslacional sustentada por la biología de Treg infiltradas en tumores y por estudios en otros contextos tumorales, no como una estrategia terapéutica establecida.

La quimioinmunoterapia también ofrece un contexto relevante para integrar los marcadores relacionados con Treg. La quimioterapia puede favorecer, según el esquema y el contexto tumoral, la liberación de antígenos, la muerte celular inmunogénica y la remodelación del TME, facilitando la acción de la inmunoterapia (Tiberi et al., 2025; Fan et al., 2025). En este nivel, Jeon et al. (2025) aportan evidencia clínica-translacional importante: en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo tratadas con nivolumab y eribulina, la proliferación de Treg circulantes con clonotipos relacionados con el tumor se asoció con peor

respuesta en el subgrupo TNBC. Este resultado sugiere que las Treg pueden actuar como biomarcadores dinámicos de resistencia a la quimioinmunoterapia y como posibles variables de estratificación, aunque todavía no demuestra que su inhibición simultánea mejore el beneficio clínico.

Finalmente, la combinación de modulación de Treg con estrategias activadoras de células T, como los T cell engagers (TCE), constituye una línea conceptual alineada con los objetivos de la inmunoterapia celular. Lee et al. (2024) mostraron que el pretratamiento con IL-7 puede aumentar linfocitos CD8⁺ infiltrantes tumorales de tipo bystander y mejorar la eficacia de TCE en modelos de tumores sólidos. Este estudio no se centra específicamente en TNBC ni en Treg, por lo que debe usarse como evidencia extrapolable y no como prueba directa. Su relevancia para esta monografía radica en el principio terapéutico que propone: expandir o redirigir células T efectoras puede ser insuficiente si el TME conserva una fuerte supresión mediada por Treg; por ello, en tumores inmunogénicos pero funcionalmente inhibidos, como ciertos TNBC, la combinación entre activación de células T y reducción selectiva de barreras Treg merece evaluación experimental futura.

Para diferenciar entre las terapias con evidencia clínica establecida en TNBC y las estrategias anti-Treg todavía emergentes, se presenta la Tabla 2. Esta tabla resume combinaciones farmacológicas evaluadas en estudios clínicos de TNBC, como pembrolizumab con quimioterapia y sacituzumab govitecan con pembrolizumab. Estas combinaciones no son terapias anti-Treg directas, pero muestran la importancia clínica de combinar tratamientos que atacan el tumor y activan la respuesta inmune antitumoral.

Tabla 2. Combinaciones farmacológicas con resultados clínicos en TNBC.

FÁRMACO / COMBINACIÓN	ENSAYO / FASE	POBLACIÓN	RESULTADO CLAVE	RELACIÓN CON TREG	FUENTE
PEMBROLIZUMAB + QUIMIOTERAPIA	KEYNOTE-522, fase III	TNBC temprano de alto riesgo	pCR: 64,8% vs 51,2%; EFS HR = 0,63; OS 60 meses: 86,6% vs 81,7%	No anti-Treg directa; activa inmunidad antitumoral	Schmid et al. (2020, 2022, 2024)
PEMBROLIZUMAB + QUIMIOTERAPIA	KEYNOTE-355, fase III	TNBC metastásico o irresecable, PD-L1 CPS ≥ 10	PFS: 9,7 vs 5,6 meses; OS: 23,0 vs 16,1 meses	Base clínica para futuras combinaciones anti-Treg + PD-1	Cortes et al. (2022)
SACITUZUMAB GOVITECAN + PEMBROLIZUMAB	ASCENT-04 / KEYNOTE-D19, fase III	TNBC avanzado o metastásico, PD-L1 positivo	PFS: 11,2 vs 7,8 meses; HR = 0,65	No anti-Treg; ejemplo de ADC + inmunoterapia	Tolaney et al. (2026)

Nota. pCR = respuesta patológica completa; EFS = supervivencia libre de eventos; PFS = supervivencia libre de progresión; OS = supervivencia global; HR = hazard ratio; ADC = conjugado anticuerpo-fármaco; TNBC = cáncer de mama triple negativo.

La Tabla 2 muestra que las combinaciones con evidencia clínica más sólida en TNBC corresponden principalmente a inmunoterapia asociada con quimioterapia o con conjugados anticuerpo-fármaco. En cambio, estas terapias no eliminan directamente Treg. Su importancia para esta monografía es que establecen el contexto clínico actual del TNBC y permiten justificar por qué las estrategias anti-Treg deberían investigarse principalmente como parte de futuras terapias combinadas, no como tratamientos aislados.

En consecuencia, la comparación posterior de fármacos debe interpretarse con cautela. Las combinaciones como pembrolizumab más quimioterapia o sacituzumab govitecan más pembrolizumab representan estrategias con evidencia clínica más sólida en TNBC, pero no son terapias dirigidas específicamente contra Treg. En cambio, las estrategias

anti-CD25 y anti-CCR8 se relacionan de manera más directa con Treg intratumorales, aunque su evidencia en TNBC todavía no alcanza el mismo nivel clínico. Esta diferencia será clave para organizar los resultados y para discutir qué enfoques farmacológicos tienen aplicación clínica actual y cuáles deben considerarse todavía como estrategias emergentes.

En conjunto, el potencial de sinergia en TNBC debe organizarse en tres ejes: Treg + inhibición PD-1/PD-L1, Treg + quimioinmunoterapia y Treg + estrategias activadoras de células T. Cada eje posee un nivel de evidencia diferente: preclínico específico de TNBC para CD25 + PD-1, traslacional extrapolable para CCR8 + PD-1/PD-L1, clínico-biomarcador para Treg en quimioinmunoterapia, y conceptual para IL-7/TCE en tumores sólidos. Por tanto, la función más probable de la terapia dirigida a Treg no es reemplazar a las inmunoterapias actuales, sino actuar como un componente de desbloqueo inmunológico que permita convertir una respuesta antitumoral presente pero suprimida en una respuesta más sostenida y efectiva.

5.4.3 LIMITACIONES CLÍNICAS, TOXICIDAD INMUNOLÓGICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Después de analizar las estrategias dirigidas a Treg y su posible integración en terapias combinadas, es necesario delimitar sus principales restricciones clínicas. En el cáncer de mama triple negativo (TNBC), la modulación de Treg posee una justificación biológica clara, especialmente por su relación con la evasión inmunitaria, la resistencia al bloqueo de PD-1/PD-L1 y la supresión de linfocitos T CD8⁺. Sin embargo, estas estrategias todavía no constituyen un estándar clínico y deben evaluarse dentro de un marco de seguridad, selectividad y estratificación de pacientes (Shan et al., 2022; Basurto-Olvera et al., 2025).

La primera limitación deriva de la función fisiológica de las Treg. Estas células no son

únicamente un componente protumoral dentro del TME, sino también un mecanismo indispensable para mantener la tolerancia inmunológica periférica, limitar respuestas inflamatorias excesivas y prevenir autoinmunidad (Wang, L., et al., 2025; Shan et al., 2022). Por ello, una eliminación sistémica o poco selectiva de Treg podría potenciar la inmunidad antitumoral, pero también comprometer la homeostasis inmunitaria y aumentar el riesgo de toxicidad autoinmune.

Este riesgo debe interpretarse a la luz de la experiencia clínica con inhibidores de puntos de control inmunológicos. Los eventos adversos relacionados con inmunoterapia (irAEs) pueden afectar múltiples órganos, incluyendo piel, tracto gastrointestinal, sistema endocrino, pulmón e hígado, y se explican en parte por una ruptura del equilibrio entre activación antitumoral y tolerancia inmunológica (Martins et al., 2019; Li et al., 2025). Aunque los irAEs descritos con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4 no equivalen directamente a la toxicidad de una terapia anti-Treg, sí muestran que cualquier estrategia que intensifique la activación inmunitaria debe incorporar criterios estrictos de vigilancia y manejo clínico.

La segunda limitación es la selectividad de las dianas terapéuticas. CD25 es una diana relevante porque se expresa en niveles altos en muchas Treg efectoras intratumorales, y su modulación ha mostrado valor preclínico en modelos de TNBC resistentes al bloqueo de PD-1 (Fattori et al., 2023). No obstante, CD25 no es exclusivo de Treg: también puede expresarse en células T efectoras activadas y en Treg periféricas necesarias para la tolerancia sistémica. Por esta razón, las estrategias anti-CD25 deben diseñarse para favorecer la depleción intratumoral y evitar una interferencia excesiva con respuestas efectoras útiles o con la regulación inmunológica normal (Shan et al., 2022; Qin et al., 2024).

CCR8 representa una alternativa con mayor selectividad relativa, debido a su expresión predominante en Treg efectoras infiltradas en tumores frente a Treg periféricas o células

T convencionales (Plitas et al., 2016; Wen et al., 2025). Sin embargo, esta ventaja debe formularse con cautela: CCR8 es una diana prometedora para aumentar la especificidad local, pero todavía no constituye una estrategia clínica validada en pacientes con TNBC. En consecuencia, su papel actual debe entenderse como una línea traslacional que requiere ensayos clínicos específicos, evaluación de seguridad a largo plazo y selección adecuada de pacientes.

La tercera limitación corresponde a la capacidad de compensación del TME. El TNBC no depende de un único mecanismo inmunosupresor; en su microambiente pueden coexistir Treg, macrófagos asociados al tumor, células supresoras derivadas de mieloides, fibroblastos asociados al cáncer, vías metabólicas supresoras, hipoxia y alteraciones en la matriz extracelular (Serrano García et al., 2024; Fan et al., 2025). Por ello, incluso una reducción efectiva de Treg podría ser insuficiente si otros circuitos inmunosupresores se activan o compensan la pérdida de esta población. Esta observación refuerza la idea de que la modulación de Treg probablemente debe integrarse en combinaciones racionales, y no plantearse como intervención aislada (Basurto-Olvera et al., 2025).

La cuarta limitación es la heterogeneidad biológica y clínica del TNBC. No todas las pacientes presentan el mismo grado de dependencia de Treg ni la misma arquitectura inmunitaria. Algunos tumores muestran alta infiltración linfocitaria, expresión de PD-L1 y mayor inmunogenicidad, mientras que otros presentan exclusión inmune, supresión metabólica o baja accesibilidad de células efectoras al tumor (Rayson et al., 2024; Fan et al., 2025). Por tanto, el beneficio potencial de intervenir sobre Treg podría concentrarse en subgrupos específicos de pacientes, particularmente aquellos con Treg intratumorales activadas, baja relación CD8⁺/Treg, alta expresión de CCR8 o CD25 en Treg efectoras, y signos de resistencia inmunológica mediada por el TME.

En este contexto, los biomarcadores serán esenciales para trasladar estas estrategias

a la clínica. La cuantificación de Treg basada únicamente en FOXP3 es insuficiente; será necesario integrar marcadores funcionales, localización espacial, relación con linfocitos CD8⁺, expresión de PD-L1, presencia de estructuras linfoides terciarias, perfiles transcriptómicos y, en algunos casos, clonotipos TCR o proliferación de Treg circulantes asociados al tumor (Jeon et al., 2025; Huang et al., 2023). De esta manera, las Treg podrían evaluarse no solo como diana terapéutica, sino también como biomarcador dinámico de resistencia y estratificación terapéutica.

Las perspectivas futuras deben orientarse hacia intervenciones más locales, selectivas y reversibles. Entre ellas se incluyen anticuerpos optimizados contra Treg efectoras intratumorales, bloqueo de rutas de reclutamiento como CCR8, plataformas de administración dirigida, conjugados farmacológicos, y estrategias de reprogramación metabólica o epigenética que reduzcan la función supresora sin eliminar de forma global la población Treg (Yang y Bae, 2023; Wen et al., 2025; Basurto-Olvera et al., 2025). Estas aproximaciones son conceptualmente atractivas, pero requieren validación experimental y clínica para demostrar que mejoran la respuesta antitumoral sin incrementar de manera inaceptable la inmunotoxicidad.

En conjunto, los principales retos de la terapia dirigida a Treg en TNBC son la falta de selectividad absoluta, el riesgo de inmunotoxicidad, la compensación del TME y la heterogeneidad entre pacientes. Por ello, el futuro de esta línea no debe centrarse en eliminar Treg de manera más intensa, sino en modular de forma precisa las subpoblaciones intratumorales más relacionadas con la evasión inmune, dentro de esquemas combinados y guiados por biomarcadores. El objetivo terapéutico final será aumentar la inmunidad antitumoral sin perder el control de la tolerancia inmunológica sistémica (Shan et al., 2022; Tiberi et al., 2025; Jeon et al., 2025).

6. CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica realizada, se determinó que las células T reguladoras cumplen un papel importante en el cáncer de mama, especialmente en el cáncer de mama triple negativo (TNBC), debido a su capacidad para modular el microambiente tumoral y limitar la respuesta inmune antitumoral. Aunque estas células son necesarias para mantener la tolerancia inmunológica en condiciones normales, dentro del tumor pueden favorecer la evasión inmune y contribuir a la resistencia terapéutica.

En relación con sus mecanismos inmunorreguladores, se concluye que las Treg pueden inhibir la actividad de linfocitos T CD8⁺, células NK y células presentadoras de antígeno mediante diferentes vías, como la producción de citocinas inmunosupresoras, la competencia por IL-2, la regulación de la coestimulación y la generación de un ambiente metabólico supresor. En el TNBC, estos mecanismos adquieren mayor relevancia porque pueden reducir la eficacia de la inmunoterapia y mantener una respuesta antitumoral presente, pero funcionalmente bloqueada.

Respecto a su potencial terapéutico, la evidencia revisada indica que las Treg no deben considerarse principalmente como una terapia celular directa contra el TNBC. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, donde aumentar la función de Treg puede ser beneficioso, en el cáncer este enfoque podría reforzar la inmunosupresión tumoral. Por ello, la estrategia más coherente es considerar a las Treg como una diana farmacológica potencial, orientada a bloquear su reclutamiento, reducir subpoblaciones intratumorales supresoras o modular su función.

El análisis de las estrategias farmacológicas mostró que, actualmente, la evidencia clínica más sólida en TNBC corresponde a combinaciones como pembrolizumab con

quimioterapia y sacituzumab govitecan con pembrolizumab. En cambio, las estrategias más directamente relacionadas con Treg, como anti-CD25 y anti-CCR8, todavía se encuentran en etapas preclínicas o clínicas tempranas. Por tanto, no es posible afirmar que exista una terapia anti-Treg clínicamente validada para TNBC, aunque sí puede considerarse una línea prometedora para futuras combinaciones terapéuticas.

Finalmente, se concluye que cualquier estrategia dirigida a Treg debe desarrollarse con precaución, debido a que estas células también cumplen funciones fisiológicas esenciales en la prevención de autoinmunidad. La depleción o modulación no selectiva podría generar efectos adversos inmunitarios importantes. Por esta razón, el futuro de las terapias anti-Treg en TNBC dependerá de lograr una intervención selectiva sobre Treg intratumorales, manteniendo el equilibrio entre potenciar la inmunidad antitumoral y conservar la tolerancia inmunológica sistémica.

7. RECOMENTACIONES

Se recomienda profundizar en estudios específicos sobre Treg en el cáncer de mama triple negativo, ya que este subtipo presenta alta heterogeneidad biológica y una relación importante con el microambiente tumoral. Futuras investigaciones deberían diferenciar mejor las Treg periféricas de las Treg intratumorales, porque no todas tienen el mismo comportamiento ni la misma capacidad inmunosupresora.

También se recomienda validar con mayor detalle las dianas terapéuticas relacionadas con Treg, especialmente CD25 y CCR8. Aunque estas estrategias son prometedoras, todavía se necesita más evidencia clínica específica en TNBC para determinar si realmente pueden mejorar la respuesta al tratamiento sin causar toxicidad inmunológica importante.

Se sugiere evaluar combinaciones terapéuticas entre estrategias anti-Treg e inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1, quimioterapia o conjugados anticuerpo-fármaco. Esto podría ser útil porque las terapias actuales con mejor evidencia clínica en TNBC son tratamientos combinados, mientras que las estrategias anti-Treg aún se encuentran en etapas tempranas.

Además, se recomienda incorporar biomarcadores inmunológicos y análisis espaciales del microambiente tumoral. Esto permitiría identificar qué pacientes presentan mayor infiltración de Treg, mayor expresión de CD25 o CCR8, y qué grupos podrían beneficiarse más de una terapia dirigida contra mecanismos inmunosupresores.

Finalmente, se recomienda estudiar con precaución la seguridad de cualquier estrategia dirigida contra Treg. Debido a que estas células cumplen una función normal en la tolerancia inmunológica, su eliminación o bloqueo no selectivo podría aumentar el riesgo de

autoinmunidad o efectos adversos inmunitarios. Por ello, las futuras terapias deberían buscar una modulación selectiva de las Treg dentro del tumor, evitando afectar de forma excesiva las Treg normales del organismo.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Basurto-Olvera, P., Serrano, H., y Maldonado-Bernal, C. (2025). Regulatory T cells in cancer: From immunosuppression to therapeutic targeting. *Frontiers in Immunology*, 16, 1703211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1703211>
- Boissière-Michot, F., Chateau, M.-C., Thézenas, S., Lafont, V., Crapez, E., Sharma, P., Bobrie, A., Roger, P., Guiu, S., y Jacot, W. (2024). Prognostic value of tertiary lymphoid structures in triple-negative breast cancer: Integrated analysis with the tumor microenvironment and clinicopathological features. *Frontiers in Immunology*, 15, 1507371. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1507371>
- Borelli, A., Santamaria, J. C., Zamit, C., Apert, C., Chevallier, J., Pierre, P., Argüello, R. J., Spinelli, L., y Irla, M. (2024). Lymphotoxin limits Foxp3⁺ regulatory T cell development from Foxp3^{lo} precursors via IL-4 signaling. *Nature Communications*, 15, 6976. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51164-5>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., y Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Cao, X., Cai, S. F., Fehniger, T. A., Song, J., Collins, L. I., Piwnica-Worms, D. R., y Ley, T. J. (2007). Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. *Immunity*, 27(4), 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.014>
- Chen, D. S., y Mellman, I. (2017). Elements of cancer immunity and the cancer–immune set point. *Nature*, 541(7637), 321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- Chowdhary, K., Léon, J., Mathis, D., y Benoist, C. (2024). An integrated transcription factor framework for Treg identity and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(36), e2411301121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2411301121>

- ClinicalTrials.gov. (2026). Study of denikitung (GS-1811) given alone or with zimberelimab in adults with advanced solid tumors. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05007782. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05007782>
- ClinicalTrials.gov. (2026). Study of CHS-114 in participants with advanced solid tumors. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05635643. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635643>
- Collison, L. W., Workman, C. J., Kuo, T. T., Boyd, K., Wang, Y., Vignali, K. M., Cross, R., Sehly, D., Blumberg, R. S., y Vignali, D. A. A. (2007). The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 450(7169), 566–569. <https://doi.org/10.1038/nature06306>
- Cortes, J., Rugo, H. S., Cescon, D. W., Im, S.-A., Yusof, M. M., Gallardo, C., Lipatov, O., Barrios, C. H., Perez-Garcia, J., Iwata, H., Masuda, N., Otero, M. T., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W., y Schmid, P. (2022). Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 217–226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Costa, A., Kieffer, Y., Scholer-Dahirel, A., Pelon, F., Bourachot, B., Cardon, M., Sirven, P., Magagna, I., Fuhrmann, L., Bernard, C., Bonneau, C., Kondratova, M., Kuperstein, I., Zinovyev, A., Givel, A.-M., Parrini, M.-C., Soumelis, V., Vincent-Salomon, A., y Mehta-Grigoriou, F. (2018). Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell*, 33(3), 463–479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>
- Cretney, E., Xin, A., Shi, W., Minnich, M., Masson, F., Miasari, M., Belz, G. T., Smyth, G. K., Busslinger, M., Nutt, S. L., y Kallies, A. (2011). The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells. *Nature Immunology*, 12(4), 304–311. <https://doi.org/10.1038/ni.2006>
- Deaglio, S., Dwyer, K. M., Gao, W., Friedman, D., Usheva, A., Erat, A., Chen, J.-F., Enjyoji, K., Linden, J., Oukka, M., Kuchroo, V. K., Strom, T. B., y Robson, S. C. (2007). Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates

- immune suppression. *Journal of Experimental Medicine*, 204(6), 1257–1265.
<https://doi.org/10.1084/jem.20062512>
- Dikiy, S., y Rudensky, A. Y. (2023). Principles of regulatory T cell function. *Immunity*, 56(2), 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004>
- Doi, T., Satoh, T., Yamamoto, N., Hwang, C., Hamid, O. y Harada, T. (2025). Preliminary results of a first-in-human phase 1b (aCCeleR8-001) study of S-531011, a humanized anti-CCR8 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 43(16_suppl), 3076. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3076
- Fan, Y., Wang, H., Zhang, H., Ma, T., y Zhao, Y. (2025). Integrating molecular targeting and immune modulation in triple-negative breast cancer: From mechanistic insights to therapeutic innovation. *Frontiers in Immunology*, 16, 1711415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1711415>
- Fattori, S., Le Roy, A., Houacine, J., Robert, L., Abes, R., Gorvel, L., Granjeaud, S., Rouvière, M.-S., Ben Amara, A., Boucherit, N., Tarpin, C., Pakradouni, J., Charafe-Jauffret, E., Houvenaeghel, G., Lambaudie, E., Bertucci, F., Rochigneux, P., Gonçalves, A., Foussat, A., ... Olive, D. (2023). CD25^{high} effector regulatory T cells hamper responses to PD-1 blockade in triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, 83(18), 3026–3044. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0613>
- Fontenot, J. D., Gavin, M. A., y Rudensky, A. Y. (2003). Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nature Immunology*, 4(4), 330-336. <https://doi.org/10.1038/ni904>
- Freihat, O., Sipos, D., y Kovács, A. (2025). Global burden and projections of breast cancer incidence and mortality to 2050: A comprehensive analysis of GLOBOCAN data. *Frontiers in Public Health*, 13, 1622954. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1622954>
- Goldmann, O., Nwofor, O. V., Chen, Q., y Medina, E. (2024). Mechanisms underlying immunosuppression by regulatory cells. *Frontiers in Immunology*, 15, 1328193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1328193>

- Hayatsu, N., Miyao, T., Tachibana, M., Murakami, R., Kimura, A., Kato, T., Kawakami, E., Endo, T. A., Setoguchi, R., Watarai, H., Nishikawa, T., Yasuda, T., Yoshida, H., y Hori, S. (2017). Analyses of a mutant Foxp3 allele reveal BATF as a critical transcription factor in the differentiation and accumulation of tissue regulatory T cells. *Immunity*, 47(2), 268-283.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.008>
- Hori, S., Nomura, T., y Sakaguchi, S. (2003). Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 299(5609), 1057-1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., Gao, C., Lilyquist, J., Yadav, S., Boddicker, N. J., Samara, R., Klebba, J., Ambrosone, C. B., Anton-Culver, H., Auer, P., Bandera, E. V., Bernstein, L., Bertrand, K. A., Burnside, E. S., Carter, B. D., Eliassen, H., Gapstur, S. M., Gaudet, M., Haiman, C., Hodge, J. M., Hunter, D. J., Jacobs, E. J., John, E. M., Kooperberg, C., Kurian, A. W., Le Marchand, L., Lindstroem, S., Lindstrom, T., Ma, H., Neuhausen, S., Newcomb, P. A., O'Brien, K. M., Olson, J. E., Ong, I. M., Pal, T., Palmer, J. R., Patel, A. V., Reid, S., Rosenberg, L., Sandler, D. P., Scott, C., Tamimi, R., Taylor, J. A., Trentham-Dietz, A., Vachon, C. M., Weinberg, C., Yao, S., Ziogas, A., Weitzel, J. N., Goldgar, D. E., Domchek, S. M., Nathanson, K. L., Kraft, P., Polley, E. C. y Couch, F. J. (2021). A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 440–451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
- Hu, D. Y., Wirasinha, R. C., Goodnow, C. C., y Daley, S. R. (2017). IL-2 prevents deletion of developing T-regulatory cells in the thymus. *Cell Death & Differentiation*, 24, 1007-1016. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.38>
- Hu, W., Dolsten, G. A., Wang, E. Y., Beroshvili, G., Wang, Z. M., Ghelani, A. P., Uhl, L. F. K., Bou-Puerto, R., Huang, X., Michaels, A. J., Hoyos, B. E., Jin, W., Pritykin, Y., y Rudensky, A. Y. (2025). Temporal and context-dependent requirements for the transcription factor Foxp3 expression in regulatory T cells. *Nature Immunology*, 26(11), 2059-2073. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02295-4>

- Huang, P., Zhou, X., Zheng, M., Yu, Y., Jin, G., y Zhang, S. (2023). Regulatory T cells are associated with the tumor immune microenvironment and immunotherapy response in triple-negative breast cancer. *Frontiers in Immunology*, 14, 1263537. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1263537>
- Jeon, S. H., Suh, K. J., Jung, S., Jeon, M., Jang, H. C., Kim, E. S., Kim, S. H., Lee, K. H., Im, S. A., Kim, M. H., Sohn, J., Jeong, J. H., Jung, K. H., Lee, K. E., Park, Y. H., Kim, H. J., Cho, E. K., Choi, I. S., Park, S. Y., ... Shin, E. C. (2025). Proliferation of tumor-related regulatory T cells in circulation dictates efficacy of chemoimmunotherapy in triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 31(21), 4586–4597. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-3283>
- Kawakami, R., Kitagawa, Y., Chen, K. Y., Arai, M., Ohara, D., Nakamura, Y., Yasuda, K., Osaki, M., Mikami, N., Lareau, C. A., Watanabe, H., Kondoh, G., Hirota, K., Ohkura, N., y Sakaguchi, S. (2021). Distinct Foxp3 enhancer elements coordinate development, maintenance, and function of regulatory T cells. *Immunity*, 54(5), 947-961.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.005>
- Kim, J., Harper, A., McCormack, V., Sung, H., Houssami, N., Morgan, E., Mutebi, M., Garvey, G., Soerjomataram, I., y Fidler-Benaoudia, M. M. (2025). Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nature Medicine*, 31(4), 1154–1162. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>
- Kim, H., Choi, J. Y., Jang, M. H., Kim, E. J., Kim, H. J., Lee, H. B., Lee, S. B., Chung, Y. R., Kim, S. W., Park, S. Y., Im, S. A., Kim, H. A., Gong, G., Han, W., Noh, D. Y., Park, I. A., Park, W. Y. y Lee, H. J. (2023). Mutations of TP53 and genes related to homologous recombination repair in breast cancer with germline BRCA1/2 mutations. *Human Genomics*, 17, 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00447-3>
- Klughammer, J., Abravanel, D. L., Segerstolpe, Å., Blosser, T. R., Goltsev, Y., Cui, Y., Goodwin, D. R., Sinha, A., Ashenberg, O., Slyper, M., Vigneau, S., Jané-Valbuena, J., Alon, S., Caraccio, C., Chen, J., Cohen, O., Cullen, N., DelloStritto, L. K., Dionne, D., ... Wagle, N. (2024). A multi-modal single-cell and spatial expression map of metastatic breast

- cancer biopsies across clinicopathological features. *Nature Medicine*, 30(11), 3236–3249. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03215-z>
- Lee, K. J., Choi, D., Tae, N., Song, H. W., Kang, Y. W., Lee, M., Moon, D., Oh, Y., Park, S., Kim, J. H., Jeong, S., Yang, J., Park, U., Hong, D. H., Byun, M. S., Park, S. H., Sohn, J., Park, Y., Im, S. K., ... Lee, S.-W. (2024). IL-7-primed bystander CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes optimize the antitumor efficacy of T cell engager immunotherapy. *Cell Reports Medicine*, 5(5), 101567. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101567>
- Li, L., Huang, Y., Xue, R., Li, G., Li, L., Liang, L., Lai, K., Huang, X., Qin, Y., y Zheng, Y. (2025). T cell-mediated mechanisms of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 213, 104808. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104808>
- Liu, W., Putnam, A. L., Xu-Yu, Z., Szot, G. L., Lee, M. R., Zhu, S., Gottlieb, P. A., Kapranov, P., Gingeras, T. R., de St. Groth, B. F., Clayberger, C., Soper, D. M., Ziegler, S. F., y Bluestone, J. A. (2006). CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1701-1711. <https://doi.org/10.1084/jem.20060772>
- Liu, C., Workman, C. J., y Vignali, D. A. A. (2016). Targeting regulatory T cells in tumors. *The FEBS Journal*, 283(14), 2731–2748. <https://doi.org/10.1111/febs.13656>
- Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G. P., Lamine, F., Maillard, M., Fraga, M., Shabafrouz, K., Ribi, C., Cairoli, A., Guex-Crosier, Y., Kuntzer, T., Michielin, O., Peters, S., Coukos, G., Spertini, F., Thompson, J. A., y Obeid, M. (2019). Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16, 563–580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- Miyara, M., Yoshioka, Y., Kitoh, A., Shima, T., Wing, K., Niwa, A., Parizot, C., Taflin, C., Heike, T., Valeyre, D., Mathian, A., Nakahata, T., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M., Amoura, Z., Gorocho, G., y Sakaguchi, S. (2009). Functional delineation and differentiation

- dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*, 30(6), 899-911. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.019>
- Moura, T., Laranjeira, P., Caramelo, O., Gil, A. M., y Paiva, A. (2025). Breast cancer and tumor microenvironment: The crucial role of immune cells. *Current Oncology*, 32(3), 143. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030143>
- Nolan, E., Lindeman, G. J., y Visvader, J. E. (2023). Deciphering breast cancer: From biology to the clinic. *Cell*, 186(8), 1708–1728. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.040>
- Ono, M. (2020). Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*, 160(1), 24-37. <https://doi.org/10.1111/imm.13178>
- Opstelten, R., de Kivit, S., Slot, M. C., van den Biggelaar, M., Iwaszkiewicz-Grzes, D., Gliwinski, M., Scott, A. M., Blom, B., Trzonkowski, P., Borst, J., Cuadrado, E., y Amsen, D. (2020). GPA33: A marker to identify stable human regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 204(12), 3139-3148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901250>
- Owen, D. L., Mahmud, S. A., Vang, K. B., Kelly, R. M., Blazar, B. R., Smith, K. A., y Farrar, M. A. (2018). Identification of cellular sources of IL-2 needed for regulatory T cell development and homeostasis. *The Journal of Immunology*, 200(12), 3926-3933. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800097>
- Park, I., Shin, S.-J., Go, H., Ko, J., Bae, S. J., Ahn, S. G., Jeong, J., Kim, J. H., y Cha, Y. J. (2025). Spatial analysis of tumor immune microenvironment of TNBC with different neoadjuvant chemotherapy outcomes using multiplex immunofluorescence. *Breast Cancer Research*, 27, 181. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02132-4>
- Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C. U., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J. F., Stijleman, I. J., Palazzo, J., Marron, J. S., Nobel, A. B., Mardis, E., Nielsen, T. O., Ellis, M. J., Perou, C. M., y Bernard, P. S. (2009). Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1160–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>

- Patnaik, A., Call, J., McKean, W. B., Rasco, D. W., Oppelt, P., Kapoor, V. N., Kumar, V., Rajasekaran, N., Tang, H., Reichert, V. L., Masia, R., Clement, J. y Adkins, D. (2024). Preliminary results of a phase 1, first-in-human, dose escalation study of the anti-CCR8 cytolytic antibody, CHS-114 (formerly SRF114) in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 42(suppl), 2664. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2664
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P. O., y Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Plitas, G., Konopacki, C., Wu, K., Bos, P. D., Morrow, M., Putintseva, E. V., Chudakov, D. M., y Rudensky, A. Y. (2016). Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer. *Immunity*, 45(5), 1122–1134. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.032>
- Qin, D., Zhang, Y., Shu, P., Lei, Y., Li, X., y Wang, Y. (2024). Targeting tumor-infiltrating Tregs for improved antitumor responses. *Frontiers in Immunology*, 15, 1325946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1325946>
- Qureshi, O. S., Zheng, Y., Nakamura, K., Attridge, K., Manzotti, C., Schmidt, E. M., Baker, J., Jeffery, L. E., Kaur, S., Briggs, Z., Hou, T. Z., Futter, C. E., Anderson, G., Walker, L. S. K., y Sansom, D. M. (2011). Trans-endocytosis of CD80 and CD86: A molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*, 332(6029), 600–603. <https://doi.org/10.1126/science.1202947>
- Rabani, S., Gunes, E. G., Gunes, M., Pellegrino, B., Lampert, B., David, K., Pillai, R., Li, A., Becker-Herman, S., Rosen, S. T., & Shachar, I. (2024). CD84 as a therapeutic target for breaking immune tolerance in triple-negative breast cancer. *Cell Reports*, 43(11), 114920. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114920>
- Ramanan, D., Pratama, A., Zhu, Y., Venezia, O., Sassone-Corsi, M., Chowdhary, K., Galván-Peña, S., Sefik, E., Brown, C., Gélinau, A., Mathis, D., y Benoist, C. (2023).

- Regulatory T cells in the face of the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*, 23, 749-762. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00890-w>
- Ramirez, R. N., Chowdhary, K., Leon, J., Mathis, D., y Benoist, C. (2022). FoxP3 associates with enhancer-promoter loops to regulate Treg-specific gene expression. *Science Immunology*, 7(67), eabj9836. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj9836>
- Rayson, V. C., Harris, M. A., Savas, P., Hun, M. L., Virassamy, B., Salgado, R., y Loi, S. (2024). The anti-cancer immune response in breast cancer: Current and emerging biomarkers and treatments. *Trends in Cancer*, 10(6), 490–506. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.02.008>
- Rediti, M., Venet, D., Garcia, A. J., Maetens, M., Vincent, D., Majjaj, S., El-Abed, S., Di Cosimo, S., Ueno, T., Izquierdo, M., Piccart, M., Puzstai, L., Loi, S., Salgado, R., Viale, G., Rothé, F., y Sotiriou, C. (2024). Identification of HER2-positive breast cancer molecular subtypes with potential clinical implications in the ALTTO clinical trial. *Nature Communications*, 15, 10402. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54621-3>
- Romano, M., Fanelli, G., Albany, C. J., Giganti, G., & Lombardi, G. (2019). Past, present, and future of regulatory T cell therapy in transplantation and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 10, 43. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00043>
- Sabit, H., Adel, A., Abdelfattah, M. M., Ramadan, R. M., Nazih, M., Abdel-Ghany, S., El-Hashash, A., y Arneth, B. (2025). The role of tumor microenvironment and immune cell crosstalk in triple-negative breast cancer (TNBC): Emerging therapeutic opportunities. *Cancer Letters*, 628, 217865. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217865>
- Schmid, P., Cortes, J., Puzstai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Foukakis, T., Fasching, P. A., Cardoso, F., Untch, M., Jia, L., Karantza, V., Zhao, J., Aktan, G., Dent, R. y O'Shaughnessy, J. (2020). Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382(9), 810–821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puzstai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso,

- F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., Mouret-Reynier, M. A., Im, S. A., Ahn, J. H., Gion, M., Baron-Hay, S., Boileau, J. F., Ding, Y., Tryfonidis, K., Aktan, G., Karantza, V. y O'Shaughnessy, J. (2022). Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(6), 556–567. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Im, S. A., Untch, M., Fasching, P. A., Mouret-Reynier, M. A., Foukakis, T., Ferreira, M., Cardoso, F., Zhou, X., Karantza, V., Tryfonidis, K., Aktan, G. y O'Shaughnessy, J. (2024). Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 391(21), 1981–1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>
- Scott, E. N., Gocher, A. M., Workman, C. J., y Vignali, D. A. A. (2021). Regulatory T cells: Barriers of immune infiltration into the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 12, 702726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.702726>
- Serrano García, L., Jávega, B., Llombart Cussac, A., Gión, M., Pérez-García, J. M., Cortés, J., y Fernández-Murga, M. L. (2024). Patterns of immune evasion in triple-negative breast cancer and new potential therapeutic targets: A review. *Frontiers in Immunology*, 15, 1513421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1513421>
- Shan, F., Somasundaram, A., Bruno, T. C., Workman, C. J., y Vignali, D. A. A. (2022). Therapeutic targeting of regulatory T cells in cancer. *Trends in Cancer*, 8(11), 944–961. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.06.008>
- Shevach, E. M. (2009). Mechanisms of Foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*, 30(5), 636–645. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.04.010>
- Shin, S.-J., Park, I., Go, H., Ko, J., Lee, Y., Kim, J. H., Ahn, S. G., Jeong, J., Bae, S. J., y Cha, Y. J. (2024). Immune environment of high-TIL breast cancer: Triple negative and hormone receptor positive HER2 negative. *npj Breast Cancer*, 10, 102. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00712-9>

- Tang, Y., Xu, A., Xu, Z., Xie, J., Huang, W., Zhang, L., Chen, Y., Yang, L., Du, S., y Wang, K. (2025). Multi-omics analyses of the heterogenous immune microenvironment in triple-negative breast cancer implicate UQCRRS1 potentiates tumor progression. *Experimental Hematology & Oncology*, 14, 85. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00672-1>
- Ter Brugge, P., Kristel, P., van der Burg, E., Boon, U., de Maaker, M., Lips, E., Mulder, L., de Ruiter, J., Moutinho, C., Gevensleben, H., Wesseling, J., Jonkers, J., Rottenberg, S., van de Vijver, M. J., Wessels, L. F. A. y Linn, S. C. (2023). Homologous recombination deficiency derived from whole-genome sequencing predicts platinum response in triple-negative breast cancers. *Nature Communications*, 14, 1950. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37537-2>
- The Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- Tiberi, E., Parisi, A., Pistelli, M., Savini, A., Galassi, F., Reschini, C., Quintavalle, D., Napoleoni, R., Ferrari, C., y Berardi, R. (2025). Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncology and Therapy*, 13(3), 547–575. <https://doi.org/10.1007/s40487-025-00346-2>
- Tolaney, S. M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S. B., Yam, C., Rapoport, B., Im, S. A., Pistilli, B., McHayleh, W., Cescon, D. W., Watanabe, J., Bañuelas, M. A. L., Freitas-Junior, R., Bofill, J. S., Afshari, M., Gary, D., Wang, L., Lai, C. y Schmid, P. (2026). Sacituzumab govitecan plus pembrolizumab for advanced triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 394(4), 354–366. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2508959>
- Tu, K. J., Guerrero-Romero, D., Eason, K., Manzano Garcia, R., Wern, J., Teo, S.-H., Nguyen, L., Sammut, S.-J., Markowitz, F., Rueda, O. M., y Caldas, C. (2025). The tumor microenvironment of 14,837 breast cancers is associated with clinical outcome independently of genomic subtypes. *Cell Reports Medicine*, 6(11), 102450. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102450>

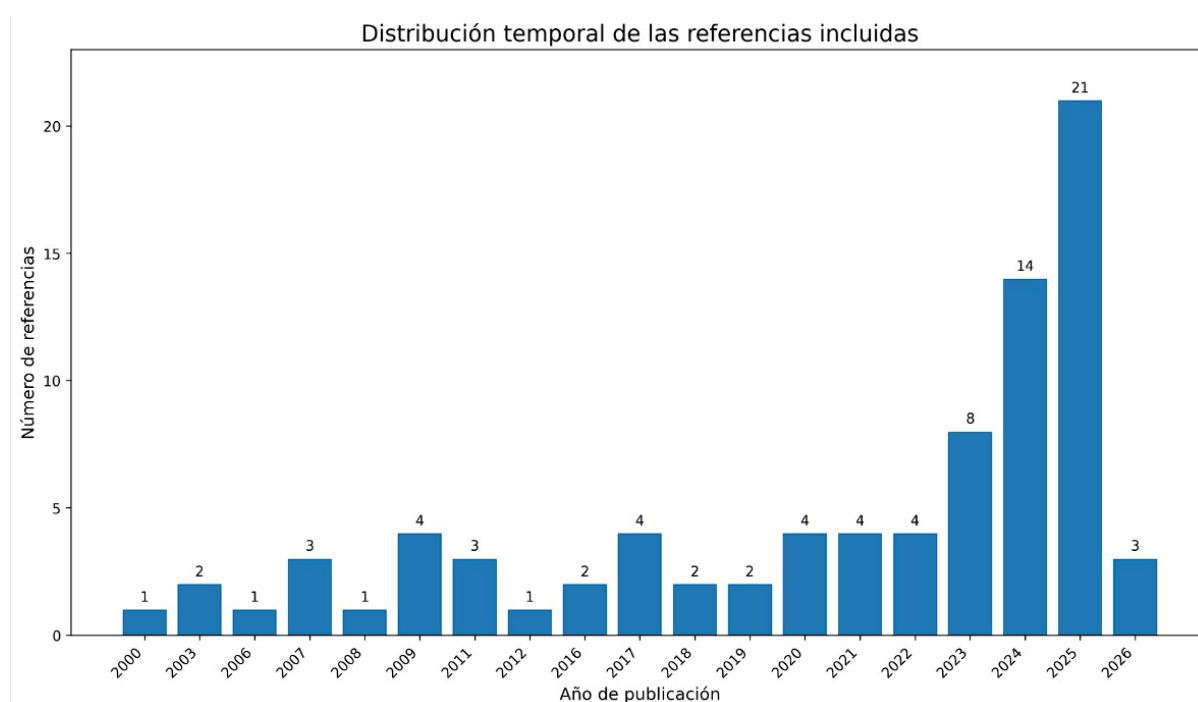
- Turova, P., Kushnarev, V., Baranov, O., Butusova, A., Menshikova, S., Yong, S. T., Nadiryan, A., Antysheva, Z., Khorkova, S., Guryleva, M. V., Bagaev, A., Lennerz, J. K., Chernyshov, K., y Kotlov, N. (2025). The Breast Cancer Classifier refines molecular breast cancer classification to delineate the HER2-low subtype. *npj Breast Cancer*, 11, 19. <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00723-0>
- van der Veecken, J., Glasner, A., Zhong, Y., Hu, W., Wang, Z. M., Bou-Puerto, R., Charbonnier, L. M., Chatila, T. A., Leslie, C. S., y Rudensky, A. Y. (2020). The transcription factor Foxp3 shapes regulatory T cell identity by tuning the activity of trans-acting intermediaries. *Immunity*, 53(5), 971-984.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.010>
- Vignali, D. A. A., Collison, L. W., y Workman, C. J. (2008). How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology*, 8(7), 523–532. <https://doi.org/10.1038/nri2343>
- Wang, L., Liang, Y., Zhao, C., Ma, P., Zeng, S., Ju, D., Zhao, M., Yu, M., y Shi, Y. (2025). Regulatory T cells in homeostasis and disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 345. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02326-4>
- Wang, X., Wang, Z., Liao, Q., Yuan, P., Mei, J., Zhang, Y., Wu, C., Kang, X., Zheng, S., Yang, C., Liu, J., Shang, Q., Li, J., Wang, B., Li, L., Liu, H., Hu, W., Dong, Z., Zhao, J., ... Ying, J. (2025). Spatially resolved atlas of breast cancer uncovers intercellular machinery of venular niche governing lymphocyte extravasation. *Nature Communications*, 16, 3348. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58511-0>
- Wen, Y., Xia, Y., Yang, X., Li, H., y Gao, Q. (2025). CCR8: A promising therapeutic target against tumor-infiltrating regulatory T cells. *Trends in Immunology*, 46(2), 153–165. <https://doi.org/10.1016/j.it.2025.01.001>
- Wheaton, J. D., Yeh, C. H., y Ciofani, M. (2017). Cutting Edge: c-Maf is required for regulatory T cells to adopt ROR γ t⁺ and follicular phenotypes. *The Journal of Immunology*, 199(12), 3931-3936. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701134>

- Wohlfert, E. A., Grainger, J. R., Bouladoux, N., Konkel, J. E., Oldenhove, G., Ribeiro, C. H., Hall, J. A., Yagi, R., Naik, S., Bhairavabhotla, R., Paul, W. E., Bosselut, R., Wei, G., Zhao, K., Oukka, M., Zhu, J., y Belkaid, Y. (2011). GATA3 controls Foxp3⁺ regulatory T cell fate during inflammation in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121(11), 4503-4515. <https://doi.org/10.1172/JCI57456>
- Xin, Y., Ma, Q., Deng, Q., Wang, T., Wang, D., y Wang, G. (2025). Analysis of single-cell and spatial transcriptomics in TNBC cell-cell interactions. *Frontiers in Immunology*, 16, 1521388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1521388>
- Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., Chen, Y.-F., Cai, Y.-W., Wang, L.-P., Huang, L., Liu, C.-C., Shao, Z.-M., y Yu, K.-D. (2025). Breast cancer: Pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
- Xu, C., Fu, Y., Liu, S., Trittipo, J., Lu, X., Qi, R., Du, H., Yan, C., Zhang, C., Wan, J., Kaplan, M. H., y Yang, K. (2021). BATF regulates Treg-cell functional specification and fitness of triglyceride metabolism in restraining allergic responses. *The Journal of Immunology*, 206(9), 2088-2100. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001184>
- Xu, T., Zhang, H., Yang, B. B., Qadir, J., Yuan, H., y Ye, T. (2025). Tumor-infiltrating immune cells state-implications for various breast cancer subtypes. *Frontiers in Immunology*, 16, 1550003. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1550003>
- Yang, J., y Bae, H. (2023). Drug conjugates for targeting regulatory T cells in the tumor microenvironment: Guided missiles for cancer treatment. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(9), 1996–2004. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01080-3>
- Zheng, Y., Chaudhry, A., Kas, A., deRoos, P., Kim, J. M., Chu, T. T., Corcoran, L., Treuting, P., Klein, U., y Rudensky, A. Y. (2009). Regulatory T-cell suppressor program co-opts transcription factor IRF4 to control TH2 responses. *Nature*, 458(7236), 351-356. <https://doi.org/10.1038/nature07674>

11. ANEXOS

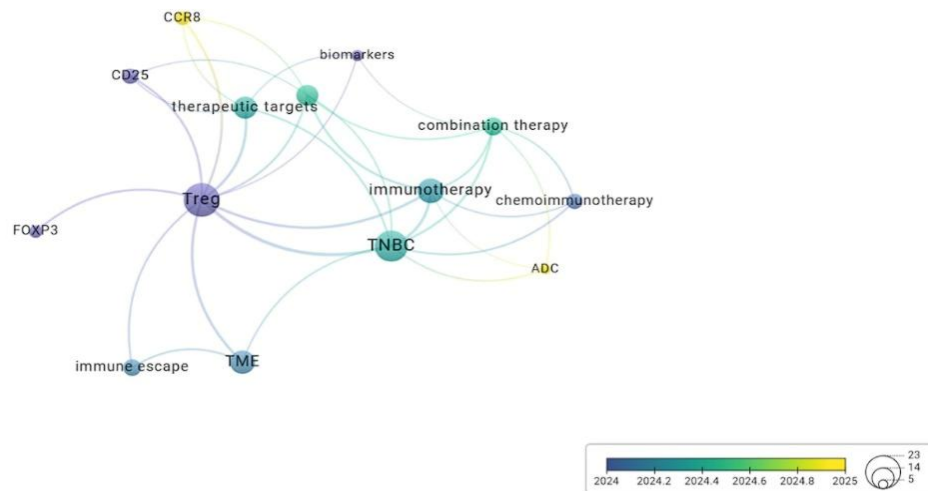
A partir de la revisión bibliográfica realizada, se organizaron los resultados en cuatro figuras y dos tablas. Las figuras permiten visualizar la distribución temporal de las referencias, la relación entre las palabras clave principales, el proceso de formación de células tumorales en TNBC y los mecanismos inmunosupresores de las Treg dentro del microambiente tumoral. Las tablas resumen, por un lado, las combinaciones farmacológicas con evidencia clínica en TNBC y, por otro, las estrategias emergentes más directamente relacionadas con la modulación de Treg.

Figura 3. Distribución temporal de los artículos científicos incluidos



La Figura 3 muestra la distribución anual de las referencias utilizadas en la monografía. Se observa un aumento importante de publicaciones recientes, especialmente entre 2023 y 2025, lo que indica que el estudio de las Treg, el TNBC, el microambiente tumoral y las estrategias inmunoterapéuticas es un campo de investigación actual y en crecimiento.

Figura 4. Mapa de co-ocurrencia y evolución temporal de palabras clave



La Figura 4 muestra la relación entre los principales términos asociados a la monografía. El tamaño de los nodos representa la frecuencia de aparición de cada palabra clave, mientras que el color indica el año promedio de publicación. Se observa que los términos centrales son Treg, TNBC, TME e immunotherapy, y que los conceptos más recientes se relacionan con estrategias terapéuticas como CCR8, PD-1/PD-L1, ADC y combination therapy.