



## **POTENCIAL DE LOS RECEPTORES HER1, HER2 Y HER3 COMO ANTÍGENOS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL CÁNCER**

POTENTIAL OF HER1, HER2, AND HER3 RECEPTORS AS ANTIGENS FOR THE DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC CANCER VACCINES

Yesdel Acosta Castro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0008-8472-3690>

Javier Castillo Llanes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0007-7537-839X>

María del Carmen Luzardo Lorenzo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7550-3268>

<sup>1</sup>Universidad de La Habana, Centro de Estudio de Proteínas, Facultad de Biología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yesdeluniversidad@gmail.com](mailto:yesdeluniversidad@gmail.com)

### **Cómo citar este artículo**

Acosta Castro Y, Castillo Llanes J, Luzardo Lorenzo MC. Potencial de los receptores her1, her2 y her3 como antígenos para el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer. Arch Hosp Univ "Gen Calixto García". 2026;14(1): e1677. Acceso: 00/mes/2026. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1677>

## RESUMEN

**Introducción:** Los receptores Her1, Her2 y Her3 son dianas terapéuticas valiosas en oncología por su sobreexpresión en carcinomas y su papel en proliferación y supervivencia celular. Las terapias con anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina quinasa presentan limitaciones como resistencia e inmunidad transitoria.

**Objetivo:** Analizar el potencial de los receptores Her1, Her2 y Her3 como antígenos para el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer, con un enfoque particular en el papel de los liposomas como adyuvantes para optimizar la inmunogenicidad y la respuesta antitumoral.

**Discusión:** Adyuvantes en formulaciones vacunales: Las vacunas oncológicas requieren inmunógenos multiepítotos, adyuvantes eficaces y combinaciones que contrarresten el microambiente tumoral. Los liposomas destacan como sistemas adyuvantes que protegen antígenos, facilitan su captación por células presentadoras y activan inmunidad celular y humoral. Familia del receptor para el factor de crecimiento epidérmico: Her1, Her2 y Her3 son antígenos asociados a tumores; su sobreexpresión se correlaciona con peor pronóstico y resistencia terapéutica. Vacunas basadas en sus dominios extracelulares han generado anticuerpos policlonales que bloquean vías de señalización (MAPK, PI3K/AKT) y reducen viabilidad tumoral en modelos preclínicos. Inmunoterapias basadas en Her1, Her2 y Her3: Vacunas anti-Her1 (ECD-Her1/VSSP/Montanide) y anti-Her2 (péptido E75, proteína completa) han mostrado seguridad e inmunogenicidad. Recientemente, una vacuna candidata anti-Her3 (Mv-Her3) formulada con liposomas indujo anticuerpos policlonales con actividad antitumoral.

**Conclusiones:** Her1, Her2 y Her3 son antígenos promisorios para vacunas terapéuticas. Su formulación en sistemas liposomales adyuvados permite respuestas policlonales, multiepítoto y de memoria, superando limitaciones de terapias dirigidas actuales.

**Palabras clave:** Cáncer; inmunoterapia; receptores del factor de crecimiento epidérmico; vacunas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Her1, Her2, and Her3 receptors are valuable therapeutic targets in oncology due to their overexpression in carcinomas and their role in cell proliferation and survival. Therapies with monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors have limitations such as resistance and transient immunity.

**Objective:** To analyze the potential of Her1, Her2, and Her3 receptors as antigens for the development of therapeutic cancer vaccines, with a particular focus on the role of liposomes as adjuvants to optimize immunogenicity and antitumor response.

**Discussion:** Adjuvants in vaccine formulations: Cancer vaccines require multi-epitope immunogens, effective adjuvants, and combinations that counteract the tumor microenvironment. Liposomes stand out as adjuvant systems that protect antigens, facilitate their uptake by antigen-presenting cells, and activate cellular and humoral immunity. Epidermal growth factor receptor family: Her1, Her2, and Her3 are tumor-associated antigens; their overexpression correlates with worse prognosis and therapeutic resistance. Vaccines based on their extracellular domains have generated polyclonal antibodies that block signaling pathways (MAPK, PI3K/AKT) and reduce tumor viability in preclinical models. Immunotherapies based on Her1, Her2, and Her3: Anti-Her1 (ECD-Her1/VSSP/Montanide) and



anti-Her2 (E75 peptide, full protein) vaccines have shown safety and immunogenicity. Recently, an anti-Her3 vaccine candidate (Mv-Her3) formulated with liposomes induced polyclonal antibodies with antitumor activity.

**Conclusions:** Her1, Her2, and Her3 are promising antigens for therapeutic vaccines. Their formulation in adjuvanted liposomal systems enables polyclonal, multi-epitope, and memory responses, overcoming the limitations of current targeted therapies.

**Keywords:** Cancer; immunotherapy; epidermal growth factor receptors; vaccines.

Recibido: 04/04/2026.

Aprobado: 28/04/2026.

## INTRODUCCIÓN

Los miembros de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés "epidermal growth factor") se han validados como dianas terapéuticas debido a su papel central en la transducción de señales celulares. Estos constituyen receptores de membrana esenciales para la regulación de la proliferación, supervivencia, diferenciación, localización y migración celular. Aunque se expresan constitutivamente en tejidos epiteliales normales, su sobreexpresión en múltiples neoplasias permite clasificarlos como antígenos asociados a tumores (TAA, del inglés "tumor associated-antigen").<sup>(1)</sup>

En el tratamiento del cáncer, las terapias clásicas contra Her1 y Her2 presentan limitaciones. Los anticuerpos monoclonales (MAp, del inglés "monoclonal antibodies"), solo bloquean sitios específicos del dominio extracelular (ECD, del inglés "extracellular domain") al generar una inmunidad pasiva y transitoria dirigida a un único sitio. Asimismo, la terapia basada en inhibidores de la actividad tirosina quinasa (TKI, del inglés "tyrosine kinase inhibitors") se encuentra limitada por la generación de resistencia primaria o adquirida, debido a mutaciones en los receptores, activación de vías alternas o cambios fenotípicos del tumor.<sup>(2)</sup>

El desarrollo de vacunas como inmunoterapia activa constituye una alternativa a estas terapias clásicas. Las vacunas diseñadas para inducir una inmunidad específica y duradera, son relevantes cuando se dirigen a blancos moleculares implicados en la regulación del fenotipo tumoral como son los antígenos Her1, Her2 y Her3.<sup>(2)</sup> La superioridad de las vacunas sobre los MAp radica en su capacidad para generar una respuesta policlonal contra múltiples epítomos de un TAA. Mientras los MAp inducen una inmunidad dirigida a un único sitio del antígeno, las vacunas deben ser capaces de activar linfocitos T citotóxicos (CTL, del inglés "cytotoxic T lymphocyte") y producir anticuerpos policlonales (PAb, del inglés "polyclonal antibodies") con diversas funciones efectoras.<sup>(3)</sup>



La generación de respuestas inmunes robustas contra Her1, Her2 y Her3 enfrenta desafíos derivados de su naturaleza como antígenos propios. La tolerancia inmunológica limita el repertorio de linfocitos T autorreactivos, al dificultar la activación de células presentadoras de antígenos (APC, del inglés "antigen-presenting cells") y la posterior inducción de CTL. Los ECD pueden incluirse en plataformas vacunales que mejoran su presentación antigénica al amplificar así su potencial terapéutico.<sup>(4)</sup>

Para superar la tolerancia inmunológica, se ha explorado la incorporación de inmunoestimuladores a formulaciones vacunales. La incorporación de adyuvantes en formulaciones vacunales es esencial para optimizar la generación de una respuesta inmune efectiva.<sup>(5)</sup> Los liposomas, en particular, ofrecen ventajas únicas como sistemas adyuvantes: protegen los antígenos de la degradación, facilitan su captación por APC mediante interacciones con opsoninas, y permiten la coencapsulación de moléculas inmunoestimuladoras. Su composición lipídica favorece la internalización por macrófagos y células dendríticas, promueven el procesamiento antigénico vía complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) y la inducción de CTL.<sup>(6)</sup> Además, sus parámetros físico-químicos como el tamaño y carga superficial pueden modularse para mejorar la estabilidad y biodistribución.<sup>(7)</sup>

En este contexto, el objetivo de esta revisión es analizar el potencial de los receptores Her1, Her2 y Her3 como antígenos para el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer, con un enfoque particular en el papel de los liposomas como adyuvantes para optimizar la inmunogenicidad y la respuesta antitumoral.

## MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se realizó una extensa búsqueda de la literatura científica publicada entre 2000 y 2025, en bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, y SciELO. Se emplearon los descriptores controlados: "HER1", "HER2", "HER3", "EGFR", "ErbB", "cancer vaccine", "therapeutic vaccine", "liposome", "adjuvant" e "immunotherapy", combinados mediante los operadores booleanos AND / OR. Se aplicaron filtros para incluir sólo artículos en español e inglés, con acceso completo, y publicados en revistas con revisión por pares. Se priorizaron revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios multicéntricos y consensos de expertos. Se excluyeron duplicados, publicaciones con baja calidad metodológica, salvo aquellos considerados fundamentales para el contexto histórico. La selección final se basó en la relevancia clínica, científica y metodológica de las investigaciones consultadas, a fin de abordar los objetivos planteados. En total, se incluyeron 44 referencias, para la elaboración del análisis crítico y la síntesis de evidencias.

### Adyuvantes en formulaciones vacunales contra el cáncer:

La inmunoterapia activa contra el cáncer representa una estrategia terapéutica prometedora. Busca educar y potenciar el propio sistema inmunológico del paciente para reconocer y destruir de forma específica y duradera las células tumorales. A diferencia de otras modalidades de inmunoterapia, como la administración de MAP, las vacunas oncológicas pretenden inducir una respuesta inmunológica adaptativa y de memoria a largo plazo, a través de la activación de CTL. No obstante, el desarrollo de



estas vacunas conlleva un desafío complejo que requiere una meticulosa optimización de sus componentes y su aplicación para superar la capacidad de evasión inmune de los tumores.<sup>(8)</sup>

Se han identificado cuatro criterios fundamentales para asegurar el éxito clínico de las vacunas oncológicas: la inclusión de inmunógenos multiepítotos derivados de diversos antígenos tumorales, la selección de adyuvantes eficaces, la combinación de vacunas con agentes capaces de contrarrestar el microambiente tumoral inmunosupresor, y la evaluación comparativa de formulaciones y esquemas vacunales para determinar la opción más efectiva.<sup>(5,9)</sup>

El primer criterio considera la restricción MHC en la presentación de antígenos tumorales y la importancia de contrarrestar los mecanismos de escape inmunitario mediante estrategias como la propagación antigénica. La selección de adyuvantes adecuados es crucial para activar de manera óptima la inmunidad innata y garantizar una respuesta adaptativa eficiente contra el cáncer. Además, la inhibición de subconjuntos celulares reguladores dentro del tumor puede potenciar la eficacia de la vacunación. La formulación y el régimen de administración de la vacuna juegan un papel determinante en la magnitud y durabilidad de la respuesta inmunitaria generada, aspectos que continúan en estudio para el desarrollo de nuevas vacunas contra el cáncer.<sup>(5,10)</sup>

Diversas clases de compuestos, que van desde pequeñas moléculas sintéticas hasta derivados biológicos o citocinas, han demostrado la capacidad de activar células del sistema inmune innato y adaptativo, optimiza la presentación antigénica. Sin embargo, inducir una respuesta específica de CTL sigue siendo un reto, lo que ha impulsado el desarrollo de formulaciones y conjugados innovadores.<sup>(9)</sup>

Los adyuvantes son sustancias diseñadas para incrementar o modular la respuesta inmune específica frente a un antígeno. Optimizan aspectos como la magnitud y la sostenibilidad de la respuesta reduciendo el número de inmunizaciones requeridas. Además, protegen la formulación al mejorar la estabilidad de la vacuna frente a la degradación producida durante el almacenamiento o por la interacción con fluidos biológicos.<sup>(10)</sup>

El desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer exige la elección de adyuvantes que afronten desafíos inherentes al entorno tumoral. En concreto, las células tumorales presentan dos problemas principales: un reconocimiento antigénico parcial, derivado de su baja inmunogenicidad y la heterogeneidad tumoral, y la secreción de moléculas inmunomoduladoras que inhiben la función de linfocitos B y CTL.<sup>(10)</sup>

Para enfrentar los desafíos inmunológicos que plantean las vacunas oncológicas, los adyuvantes se clasifican en dos categorías complementarias. Los inmunopotenciadores actúan directo sobre la respuesta inmune innata, activan los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, del inglés "pattern recognition receptors"), como los receptores tipo Toll. Un ejemplo clave es el monofosforil lipídico A que al combinarse con saponinas o con oligodeoxinucleótidos CpG, potencia la activación de CTL y refuerza la respuesta inmunitaria.<sup>(10)</sup> Por otro lado, los sistemas de administración están diseñados para mejorar la captación y la presentación del antígeno por APC, facilita así una respuesta adaptativa más eficaz. En este contexto, las formulaciones basadas en liposomas y proteoliposomas destacan por optimizar la estabilidad y la entrega del antígeno.<sup>(4,11)</sup>



Los liposomas son vesículas esféricas compuestas por bicapas lipídicas que encapsulan componentes hidrofílicos en su núcleo acuoso o incorporan moléculas lipofílicas en su membrana. Su versatilidad estructural, biocompatibilidad y capacidad de modular la respuesta inmune los posicionan como sistemas ideales para la entrega de antígenos en vacunas. <sup>(12)</sup>

Los liposomas potencian la inmunogenicidad de antígenos débiles mediante múltiples mecanismos. Su composición lipídica favorece la internalización por APC, como macrófagos y células dendríticas. Esto favorece el procesamiento antigénico vía MHC-I y MHC-II, lo que promueve las respuestas humorales y celulares. Además, su superficie cargada interactúa con opsoninas del complemento y proteínas séricas, promueve a la fagocitosis y la activación de vías inmunitarias innatas. La incorporación de inmunoestimulantes, como el MPLA o saponinas, sinergiza su efecto adyuvante al activar receptores de tipo Toll y estimular la producción de citocinas proinflamatorias. <sup>(6,12)</sup>

Entre sus ventajas cabe mencionar que, brindan protección a los antígenos contra la degradación enzimática, prolongando su vida media y permiten la co-encapsulación de antígenos tanto hidrofílicos como lipofílicos. Además, reducen la toxicidad asociada a adyuvantes libres mediante la modulación de su liberación, mientras que su direccionamiento pasivo a órganos linfoides mejora la captación por APC. Estas plataformas ofrecen además flexibilidad en las vías de administración, incluyendo intramuscular, subcutánea u oral. <sup>(6,12)</sup>

### **La familia del receptor para el factor de crecimiento epidérmico:**

Los receptores de membranas son proteínas ubicadas en la superficie celular que median cambios en la función celular y la comunicación de señales al unirse a moléculas extracelulares. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés "human epidermal growth factor receptor") es esencial para la regulación de la proliferación, supervivencia, diferenciación, localización y migración celular. <sup>(1)</sup>

La familia del EGFR conocida como receptores Her/ErbB, consta de cuatro miembros: el prototipo es el EGFR (Her1/ErbB1) que fue el primer receptor con actividad tirosina quinasa que se clonó. <sup>(13)</sup> Forman también parte de esta familia el Her2/ErbB2, el Her3/ErbB3 y el Her4/ErbB4. El EGFR y los miembros de su familia activan la señalización a través de la proteína quinasa activada por mitógeno RAS, fosfoinosítido-3 quinasa (PIK3) / AKT, fosfolipasa C/proteína quinasa C y vías transductoras de señales y activadoras de la transcripción. <sup>(2)</sup>

La función fisiológica del EGFR es regular el desarrollo y la homeostasis del tejido epitelial. Sus funciones mejor caracterizadas se encuentran en el contexto de la activación dependiente de ligandos. Asimismo, se han identificado nuevas funciones como la regulación de la autofagia y el metabolismo, inducidos por el estrés celular y ambiental dando lugar a novedosas oportunidades para el tratamiento del cáncer. <sup>(27)</sup>

Los receptores Her1, Her2 y Her3 desempeñan un papel oncogénico fundamental en diversos carcinomas epiteliales y se reconocen hoy como biomarcadores tumorales y TAA debido a su expresión aberrante y su impacto en la progresión y el pronóstico de la enfermedad. La sobreexpresión o activación anómala de estos receptores en tumores de origen epitelial se asocia de forma consistente con



progresión acelerada, menor supervivencia global y, en muchos contextos, resistencia a terapias convencionales y dirigidas, lo que refuerza su valor como marcadores pronósticos y predictivos. <sup>(14,15)</sup>

Los patrones de sobreexpresión de Her1 son una característica recurrente en múltiples neoplasias malignas, incluyendo carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, del inglés "head and neck squamous cell carcinoma"), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, del inglés "non-small cell lung cancer") tumores ginecológicos y glioblastomas, donde su incremento se correlaciona con mayor proliferación y agresividad tumoral. En HNSCC y NSCLC, niveles elevados de Her1 se asocian con mayor riesgo de recidiva y reducción de la supervivencia global, además de vincularse a resistencia a radio/quimioterapia y a una menor eficacia de inhibidores de EGFR de primera generación. <sup>(16,17,18,19)</sup>

La sobreexpresión o amplificación de Her2 se observa en una proporción significativa de cánceres de mama, gástricos y otros tumores epiteliales, donde se relaciona con fenotipos más agresivos, mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico clínico. En cáncer de mama Her2-positivo, la determinación de Her2 es un biomarcador estándar que guía el uso de terapias anti-Her2, las cuales han demostrado mejorar de forma marcada la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, consolidando su papel como marcador pronóstico y predictivo. <sup>(17,20,21,22,23,24)</sup>

Her3 ha pasado de ser considerado un receptor "cinasa-inactivo" a reconocerse como un componente central de la señalización Her y un biomarcador tumoral emergente en varios cánceres epiteliales. Su sobreexpresión se ha documentado en cáncer de mama, endometrio, pulmón y otros tumores sólidos, donde se asocia con progresión de la enfermedad, eventos metastásicos, peor supervivencia y desarrollo de resistencia a terapias dirigidas, especialmente en contextos de heterodimerización Her2-Her3 que activan de forma robusta la vía PI3K/ AKT. <sup>(25,26,27)</sup>

Estudios recientes muestran que la elevada expresión de Her3 en subgrupos específicos de NSCLC quinasa del linfoma anaplásico (ALK, del inglés "Anaplastic Lymphoma Kinase") positivo se correlaciona con desenlaces clínicos desfavorables bajo tratamiento con inhibidores de ALK, posicionándolo como un marcador pronóstico de mal resultado en este contexto. En cáncer de mama, revisiones contemporáneas destacan que Her3 contribuye a la invasión, la metástasis y la resistencia a terapias anti-Her2 y endocrinas, lo que ha impulsado el desarrollo de anticuerpos y conjugados fármaco-anticuerpo anti-Her3 y apoya su clasificación como biomarcador tumoral y diana terapéutica relevante. <sup>(25,28,29,30)</sup>

La expresión aumentada o aberrante de Her1, Her2 y Her3 en tumores de origen epitelial se correlaciona con progresión rápida de la enfermedad y menor supervivencia, lo que respalda su definición como TAA con valor diagnóstico, pronóstico y predictivo.

### **Inmunoterapias basadas en los antígenos her1, her2 y her3:**

Dada su accesibilidad en la superficie celular y su papel en la señalización celular, los ECD de Her1 y Her2 han emergido como antígenos prometedores en inmunoterapia. Los ECD de estos receptores desempeñan un papel crucial en la proliferación y supervivencia celular. Su relevancia como antígenos diana en inmunoterapia radica en su accesibilidad a anticuerpos y en su participación en vías de



señalización oncogénicas. Su accesibilidad y rol pro-tumoral de los ECD ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, como MAP e TKI que, interfieren con la transducción de señales oncogénicas mediadas por Her1 y Her2.<sup>(31)</sup>

Los MAP dirigidos contra ECD-Her1 y ECD-Her2 son de gran importancia en el desarrollo de terapias antitumorales debido a que se unen con alta afinidad a epítomos en los ECD. Entre los MAP anti-HER1 registrados se encuentran el cetuximab, el panitumumab, el nimotuzumab y el necitumumab.<sup>(31)</sup>

Cetuximab (ICM-C225, Erbitux®), un MAP quimérico humano-murino, se une con alta afinidad al ECD-Her1, bloqueando competitivamente la activación por ligandos endógenos, lo que resulta en la inhibición de la proliferación celular, aumento de la apoptosis y reducción de la angiogénesis, invasión y metástasis; estudios preclínicos y clínicos respaldan su eficacia combinada con quimioterapia en HNSCC con expresión de Her1, cáncer de páncreas y carcinoma colorrectal metastásico (CRC, del inglés "metastatic colorectal carcinoma"). Por su parte, panitumumab (ABX-EGF, Vectibix®), un MAP completamente humano, también se une a Her1 con afinidad extremadamente alta, mostrando tasas de respuesta cercanas al 10 % como monoterapia en CRC metastásico resistente, similares a cetuximab, aunque su papel preciso en combinación con quimioterapia, bevacizumab o TKI requiere mayor definición.<sup>(32)</sup> Nimotuzumab (hR3, TheraCIM®) reconoce un epítipo específico y distinto en Her1 y está aprobado para el tratamiento de tumores avanzados de glioma, esófago y HNSCC.<sup>(33)</sup>

También han sido generados MAP específicos por el ECD-Her2 como el trastuzumab. Para potenciar su efecto antitumoral se ha combinado este anticuerpo a quimioterapia, constituyendo una terapia aprobada para el tratamiento de pacientes con tumores de mama.<sup>(34)</sup> Pertuzumab (Perjeta®) y Margetuximab (Margenza™), constituyen otros MAP que reconocen el ECD-Her2, y están aprobados para su uso en el tratamiento de cáncer de mama metastásico.<sup>(35)</sup>

Mientras que Her1 y Her2 son utilizados en investigaciones y terapias antitumorales, Her3 ha sido subestimado como blanco terapéutico debido a su escasa actividad tirosina quinasa intrínseca. Sin embargo, hoy se reconoce que HER3 actúa como un potente amplificador de la señalización oncogénica al heterodimerizarse con otros miembros de la familia. Esta actividad particular ha impulsado el desarrollo de nuevas y diversas estrategias dirigidas a Her3, que van desde MAP hasta conjugados anticuerpo-fármaco y, más reciente, enfoques de inmunoterapia activa.<sup>(36)</sup>

En el ámbito clínico, los esfuerzos iniciales se centraron en el uso de MAP específicos, como patritumab, seribantumab y lumretuzumab. Estos agentes actúan al bloquear la unión del ligando o inhibiendo la dimerización del receptor, promueve su internalización y degradación. Aunque la mayoría de los MAP han reportado una actividad clínica moderada con toxicidad manejable, el desarrollo clínico de muchos se ha interrumpido. Ninguno de ellos ha reportado beneficios clínicos significativos y las estrategias de combinación se han visto limitadas por su toxicidad o falta de eficacia.<sup>(37)</sup>

Las terapias basadas en MAP para tumores presentan limitaciones como el desarrollo de resistencia intrínseca o adquirida. Su naturaleza monoclonal dirige la acción a un único epítipo, al permitir la evasión tumoral mediante mutaciones en la diana, activación de vías alternas o alteraciones en la internalización del receptor. Asimismo, estas terapias pueden provocar efectos adversos en tejidos sanos que expresan



la diana, como las reacciones cutáneas características de los anti-EGFR. Además, este tipo de terapias puede generar respuestas anti-MAP, en especial con anticuerpos no completamente humanos, al neutralizando su actividad o induciendo reacciones adversas. <sup>(32)</sup>

Para superar estas limitaciones, la estrategia ha evolucionado hacia el desarrollo de conjugados anticuerpo-fármaco, como el patritumab deruxtecan (Her3-DXd). Her3-DXd consiste en un anticuerpo anti-HER3 unido a una carga útil de un inhibidor de la topoisomerasa I mediante un enlazador escindible basado en tetrapéptidos. A nivel clínico esta formulación demostró resultados significativos en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones en Her1 que progresaron tras el tratamiento con TKI de tercera generación. Se demostró que el conjugado de Her3 tiene actividad antitumoral en cánceres resistentes a los TKI del Her1, independiente de los mecanismos de resistencia, lo que proporciona un enfoque para tratar una amplia gama de tumores resistentes a los fármacos. <sup>(38,39)</sup>

Paralelo, el desarrollo de anticuerpos biespecíficos ha abierto nuevas vías para bloquear la activación de Her3 dependiente de ligando. El zenocutuzumab, un anticuerpo biespecífico que se une a Her2 y Her3, recibió una aprobación acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, del inglés "food and drug administration") para el tratamiento de tumores con fusiones del gen NRG1 (neuregulina1), y demuestra la viabilidad de bloquear el mecanismo de "enganche y acoplamiento" que utiliza la neuregulina para activar a Her3. <sup>(40)</sup>

Durante las últimas décadas, las investigaciones en el campo de la inmunología tumoral han permitido el desarrollo de nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer. La inmunoterapia activa incluye la detención de la proliferación y la inducción de la muerte celular, con la activación de CTL específicos y el mantenimiento a largo plazo gracias a la generación de memoria. Las vacunas contra el cáncer estimulan la inmunidad antitumoral con antígenos tumorales, que podrían administrarse en forma de células completas, péptidos o ácidos nucleicos. Antes de convertirse en una terapia aprobada para su uso clínico, las vacunas como una forma de inmunoterapia activa deben superar varios obstáculos como: la inmunosupresión ejercida por el tumor o por terapias anteriores, así como la capacidad de suscitar una memoria eficaz a largo plazo. Sin embargo, estas inmunoterapias tienen la potencialidad de generar AcP contra un amplio número de antígenos tumorales, con múltiples funciones efectoras, lo que aumenta su atractivo como alternativa para el tratamiento del cáncer. <sup>(41)</sup>

En el Centro de Inmunología Molecular (CIM), se desarrolló una vacuna basada en el ECD-Her1 llamada "Vacuna Her1". Para su desarrollo se utilizó como adyuvante un proteoliposoma de pequeño tamaño (VSSP) y el gangliósido GM3, que junto a ECD-Her1 se emulsionaron en Montanide ISA 51. Esta plataforma promueve un microambiente proinflamatorio que favorece la activación de células dendríticas, al inducir una respuesta de CTL, a la vez que inhibe la función de células supresoras derivadas de mieloides. <sup>(2,4)</sup>

La evaluación preclínica de la formulación vacunal *ECD-HER1/VSSP/MontanideISA51* en ratones demostró que la inmunización generó una robusta respuesta humoral, con altos títulos de anticuerpos IgG (incluyen subclases IgG1, IgG2a e IgG2b) específicos contra Her1, capaces de reconocer diversas líneas tumorales y bloquear la unión de ligandos como EGF y TGF $\alpha$ . Además, los anticuerpos policlonales inducidos inhibieron las vías de señalización ERK1/2-MAPK y PI3K/Akt, al reducir la viabilidad celular e



induciendo apoptosis. La vacuna también mostró eficacia en un modelo de metástasis pulmonares espontáneas, disminuyendo significativamente la diseminación tumoral, lo que sugiere su potencial terapéutico en etapas avanzadas de la enfermedad. Estos resultados destacan la ventaja de una respuesta policlonal frente a MAp, al dirigirse a múltiples epítomos y promover efectos sinérgicos en la regulación negativa de Her1. <sup>(2)</sup>

Por otra parte, la mayor cantidad de datos sobre vacunas anti-Her2 proviene de ensayos clínicos que emplean vacunas basadas en péptidos en diferentes entornos clínicos. <sup>(42)</sup> El péptido derivado de Her2 más estudiado en ensayos clínicos es el E75 (aminoácidos 369-377 de HER2), un péptido que estimula los CTL. Este péptido deriva del ECD-Her2 y se caracteriza por la restricción de HLA-A2. Todos los ensayos demostraron que E75 es seguro y capaz de inducir una respuesta de CTL específicos del péptido. <sup>(43)</sup>

Para extender las respuestas inmunológicas a diferentes epítomos de la proteína Her2, los investigadores desarrollaron vacunas compuestas por las formas completas o truncadas de Her2. Este tipo de vacuna tiene la ventaja teórica de incluir epítomos HLA de clase I y II, al evitar las restricciones a haplotipos HLA específicos y permitiendo la inducción de la respuesta de las células T CD4+. <sup>(42)</sup> Los ensayos clínicos con vacunas anti-Her2 demostraron perfiles de seguridad favorables y respuestas inmunogénicas robustas: en vacunas basadas en proteínas, Her2 ICD + GM-CSF indujo respuestas inmunes específicas tanto de anticuerpos como células T sin toxicidad grave, mientras que ECD-Her2 + adyuvante generó en todos los pacientes anticuerpos anti-Her2 tras cuatro inmunizaciones, y dos mostraron regresión tumoral. <sup>(44)</sup>

Uno de los avances más significativos en este campo proviene de la investigación realizada por el CIM, donde se ha desarrollado un candidato vacunal basado en subunidades proteicas dirigido al ECD-Her3 (Mv-Her3). Este diseño se fundamenta en el uso del ECD-Her3 como antígeno, formulado con un potente sistema de adyuvantes que incluye VSSP y Montanide ISA 51. El fundamento de la vacuna es la inducción de PAb endógenos de alta afinidad. La ventaja crítica de estos PAb inducidos por la vacuna es su capacidad para reconocer múltiples epítomos no superpuestos en el receptor. El potencial antitumoral de esta formulación y los PAb inducidos se demostró *in vivo* e *in vitro* en un modelo tumoral derivado de 3LL-D122 con sobreexpresión de ErbB3. Estos resultados respaldan el valor de Her3 como antígeno tumoral y los mecanismos efectores de los MAp terapéuticos específicos para Her3, a la vez que sugieren el potencial de la vacuna candidata propuesta para el tratamiento de carcinomas que expresan Her3. <sup>(28)</sup>

Estos hallazgos respaldan el potencial de las vacunas basadas en antígenos tumorales de la familia de receptores para el EGF como alternativas para superar las limitaciones de los anticuerpos monoclonales, mediante respuestas policlonales dirigidas a múltiples epítomos.

## CONCLUSIONES

La inmunoterapia activa mediante vacunas terapéuticas representa una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer, al aprovechar la capacidad del sistema inmunitario para generar respuestas específicas y de memoria frente a antígenos tumorales, aunque su eficacia clínica aún depende de superar la inmunosupresión del microambiente tumoral y la baja inmunogenicidad de muchos tumores



sólidos. Los receptores HER1, HER2 y HER3 se consolidan como biomarcadores tumorales y antígenos asociados a tumores de alto interés, debido a su sobreexpresión y activación aberrante en diversos carcinomas epiteliales, su impacto en el pronóstico y la resistencia terapéutica, y su accesibilidad en la superficie celular para estrategias de inmunomodulación. Las vacunas basadas en ECD-HER1, ECD-HER2 y ECD-HER3 han demostrado en modelos preclínicos la capacidad de generar anticuerpos policlonales capaces de bloquear la unión de ligandos, inhibir vías de señalización críticas (MAPK, PI3K/AKT), reducir la viabilidad tumoral y disminuir la diseminación metastásica, lo que sugiere un potencial terapéutico relevante frente a tumores HER-positivos. Las experiencias previas con vacunas dirigidas a HER1 y HER2, junto con los avances recientes en candidatos vacunales contra HER3, indican que la combinación de antígenos de la familia EGFR formulados en sistemas liposomales podría ofrecer una alternativa eficaz para superar algunas limitaciones de los anticuerpos monoclonales, mediante respuestas policlonales multiepítipo con efectos antitumorales sinérgicos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhomen NS, Mariadason J, Tebbutt N, Scott AM. Therapeutic Targeting of the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2012;17(1):31-50. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.v17.i1.40>
2. Bergado G, Hernández DR, Mazorra Z, Sánchez B. HER1-based vaccine: Simultaneous activation of humoral and cellular immune response. *Seminars in Oncology*. 2018;45(1-2):75-83. [acceso: 07/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.05.002>
3. Finn OJ. Cancer vaccines: Between the idea and the reality. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(8):630-41. [acceso: 07/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1150>
4. Ramírez BS, Pestana ES, Hidalgo GG, García TH, Rodríguez RP, Ullrich A, et al. Active antimetastatic immunotherapy in Lewis lung carcinoma with self EGFR extracellular domain protein in VSSP adjuvant. *International Journal of Cancer*. 2006;119(9):2190-9. [acceso: 02/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22085>
5. Fenoglio D, Traverso P, Parodi A, Kalli F, Zanetti M, Filaci G. Generation of more effective cancer vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(12):2543-7. [acceso: 04/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.26147>
6. Rao M, Peachman KK, Alving CR. Liposome Formulations as Adjuvants for Vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2021;433:1-28. [acceso: 06/01/2026]. DOI: [https://doi.org/10.1007/82\\_2020\\_227](https://doi.org/10.1007/82_2020_227)
7. Fan Y, Marioli M, Zhang K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;192:113642. [acceso: 09/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113642>
8. Poria R, Kala D, Nagraik R, Dhir Y, Dhir S, Singh B, et al. Desarrollo de vacunas: Tendencias y tecnologías actuales. *Life Sciences*. 2024;336:122331. [acceso: 04/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122331>
9. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Vacunas terapéuticas contra el cáncer. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(6):360-78. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>



10. Bastola R, Noh G, Keum T, Bashyal S, Seo JE, Choi J, et al. Vaccine adjuvants: Smart components to boost the immune system. *Archives of Pharmacal Research*. 2017;40(11):1238-48. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0969-z>
11. Luo L, Luo Z, Wang L, Hu Y, Zhang J, Yin H, et al. Liposome Vaccine for Active Regulation of Cellular and Humoral Immunity. *Molecular Pharmaceutics*. 2023;20(11):5668-81. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00536>
12. Krasnopolsky Y, Pylypenko D. Licensed liposomal vaccines and adjuvants in the antigen delivery system. *Biotechnologia*. 2022;103(4):359-72. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.5114/bta.2022.120709>
13. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature*. 1984;309(5967):418-25. [acceso: 08/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1038/309418a0>
14. Gao L, Zhang Y, Feng M, Shen M, Yang L, Wei B, et al. HER3: Updates and current biology function, targeted therapy and pathologic detecting methods. *Life Sciences*. 2024;357:123087. [acceso: 07/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123087>
15. Bermudez-Abreut E, Bergado-Báez G, Fundora-Barríos T, Arencibia-Perezleo J, Lopez Medinilla A, Chao L, et al. HER1 (EGFR) and/or HER2 Inclusion Potentiates the Antitumor Effect Elicited by a HER3-Specific Monovalent Vaccine. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2025;24(8):1226-39. [acceso: 09/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-24-0973>
16. Halder S, Basu S, Lall SP, Ganti AK, Batra SK, Seshacharyulu P. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy: What's new in 2023? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2023;27(4-5):305-24. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2218613>
17. Cai X, Zhang L, Chen S. Editorial: Cancer Treatment and Early Detection Targeting HER Receptors. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:940055. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.940055>
18. Nair S, Bonner JA, Bredel M. EGFR Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3818. [acceso: 02/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073818>
19. Nowak J, Bentele M, Kutle I, Zimmermann K, Lüthmann JL, Steinemann D, et al. CAR-NK Cells Targeting HER1 (EGFR) Show Efficient Anti-Tumor Activity against Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Cancers*. 2023;15(12):3169. [acceso: 04/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15123169>
20. Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes*. 2024;15(7):903. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes15070903>
21. Nasioudis D, Gysler S, Latif N, Cory L, Giuntoli RL, Kim SH, et al. Molecular landscape of ERBB2/HER2 gene amplification among patients with gynecologic malignancies; clinical implications and future directions. *Gynecologic Oncology*. 2024;180:1-5. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vgyno.2023.11.021>
22. Pous A, Notario L, Hierro C, Layos L, Bugés C. HER2-Positive Gastric Cancer: The Role of Immunotherapy and Novel Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(14):11403. [acceso: 06/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411403>
23. Balestra A, Larsimont D, Noël JC. HER2 Amplification in p53-Mutated Endometrial Carcinomas. *Cancers*. 2023;15(5):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15051435>



24. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): A glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *Open is the European Society for Medical Oncology's*. 2021;6(5):100260. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100260>
25. Ergun Y. HER3 in breast cancer: molecular insights, clinical implications, and therapeutic horizons. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2025;29(7):481-9. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2025.2540355>
26. Desai O, Rathore M, Boutros CS, Wright M, Bryson E, Curry K, et al. HER3: Unmasking a twist in the tale of a previously unsuccessful therapeutic pursuit targeting a key cancer survival pathway. *Genes & Diseases*. 2025;12(4):101354. [acceso: 07/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101354>
27. Jenke R, Heinrich T, Lordick F, Aigner A. ERBB3 influences the ferroptosis pathway via modulation of lipid peroxidation and GSH synthesis in gastric cancer. *Cell Death Discovery*. 2025;11(1):398. [acceso: 08/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02707-2>
28. Bermúdez Abreut E, Bergado Báez G, Martínez Pestano M, Attanasio G, Gonzales Castillo CY, Hernández Fernández DR, et al. Antitumor activity of PABs generated by immunization with a novel HER3-targeting protein-based vaccine candidate in preclinical models. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1472607. [acceso: 09/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1472607>
29. Kim M, Ju HM, Song JY, Sampson J, Bayliss R, Choi J. HER3 overexpression: a predictive marker for poor prognosis in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer treated with ALK inhibitors. *Translational Lung Cancer Research*. 2024;13(2):321-33. [acceso: 09/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-804>
30. Gao L, Zhang Y, Feng M, Shen M, Yang L, Wei B, et al. HER3: Updates and current biology function, targeted therapy and pathologic detecting methods. *Life Sciences*. 2024;357:123087. [acceso: 08/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123087>
31. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers*. 2021;13(11):2748. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
32. Reichert JM. Marketed therapeutic antibodies compendium. *mAbs*. 2012;4(3):413-5. [acceso: 03/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.4161/mabs.19931>
33. Ramos M, Lorenzo P, Lazo NG, Perez ML, Soriano JL, Gonzalez CEV, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy. *Cancer Biology & Therapy*. 2012;13(8):600-5. [acceso: 03/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.19849>
34. Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes*. 2022;13(11):2065. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13112065>
35. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2021;7(4):573-84. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932>
36. Desai O, Rathore M, Boutros CS, Wright M, Bryson E, Curry K, et al. HER3: Unmasking a twist in the tale of a previously unsuccessful therapeutic pursuit targeting a key cancer survival pathway. *Genes & Diseases*. 2025;12(4):101354. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101354>



37. Gandullo Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A. HER3 in cancer: from the bench to the bedside. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41(1):310. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02515-x>
38. Jänne PA, Baik C, Su WC, Johnson ML, Hayashi H, Nishio M, et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discovery*. 2022;12(1):74-89. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0715>
39. Yu HA, Goto K, Kim DW, Su WC, Yang JC, Morgenstern D, et al. HERTHENA-Lung01, a Phase II Trial of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer After Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(36):5363-75. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01476>
40. Schram AM, Goto K, Kim DW, Macarulla T, Hollebecque A, O'Reilly EM, et al. Zenocutuzumab in NRG1 Fusion-Positive Advanced Solid Tumors: Efficacy and Safety from the Phase 1/2 eNRGy Trial. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(6):566-76. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405008>
41. Liu J, Fu M, Wang M, Wan D, Wei Y, Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: Platforms and current progress. *Journal of Hematology and Oncology*. 2022;15(1):28. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x>
42. Milani A, Sangiolo D, Montemurro F, Aglietta M, Valabrega G. Active immunotherapy in HER2 overexpressing breast cancer: Current status and future perspectives. *Annals of Oncology*. 2013;24(7):1740-8. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt133>
43. Murray JL, Gillogly ME, Przepiorka D, Brewer H, Ibrahim NK, Booser DJ, et al. Toxicity, immunogenicity, and induction of E75-specific tumor-lytic CTLs by HER-2 peptide E75 (369-377) combined with granulocyte macrophage colony-stimulating factor in HLA-A2+ patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(11):3407-18. [acceso: 05/01/2026]. PMID: 12429628. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12429628/>.
44. Disis ML, Schiffman K, Guthrie K, Salazar LG, Knutson KL, Goodell V, et al. Effect of dose on immune response in patients vaccinated with an her-2/neu intracellular domain protein-based vaccine. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1916-25. [acceso: 05/01/2026]. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.005>

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito.



### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Curación de datos: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Investigación: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Metodología: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Administración del proyecto: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Recursos: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Software: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Validación: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Redacción- Elaboración del borrador original: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

Redacción- Revisión y edición: Yesdel Acosta Castro, Javier Castillo Llanes, María del Carmen Luzardo Lorenzo

