

# Las células NK, poderosos guardianes en la lucha contra el cáncer

José Manuel Rojas Díaz  
Jesse Haramati  
Susana del Toro Arreola

Las células NK (del inglés, *natural killer* o *asesinas naturales*) forman parte del sistema inmune innato y tienen la habilidad de matar a las células dañadas o alteradas. Fueron descubiertas a mediados de la década de los setenta por Kiessling y Herberman, y desde entonces han ganado gran interés por su importancia en la respuesta antitumoral y contra infecciones virales [1].

Las células NK se originan principalmente en nuestra médula ósea y una vez que completan su proceso de maduración, migran hacia la circulación sanguínea, representando del 5% al 20% de los linfocitos circulantes. Estas células se suelen clasificar principalmente en dos poblaciones, considerando la expresión de una molécula en su superficie y sus funciones. La primera población es conocida como NK CD56<sup>dim</sup> y se caracteriza por tener una alta actividad citotóxica, es decir, posee la capacidad de matar a las células tumorales; además, son la población predominante en la circulación y se les considera como el tipo de células NK con mayor madurez. La segunda población es

conocida como NK CD56<sup>bright</sup> y aunque no tiene una gran capacidad citotóxica, son importantes ya que secretan citocinas, las cuales son mensajeros químicos con la capacidad de regular a la respuesta inmune [1].

## Activación de las células NK

Las células NK poseen un amplio repertorio de receptores para interactuar con otras moléculas conocidas como ligandos. Estos receptores pueden tener una función activadora o inhibidora: funcionan como botones de encendido y apagado, en donde el balance entre dichas señales dicta que la célula pueda activarse o no. En un estado de tolerancia, las células NK expresan tanto receptores activadores como inhibidores. En el cuerpo, las células sanas de los tejidos expresan muy pocos ligandos activadores, por lo que las señales de apagado resultan ganadoras y las células NK no se activan. Por otro lado, las células dañadas, infectadas por virus o tumorales, sobreexpresan ligandos de activación que funcionan como una señal de alerta, la cual permite que las células NK se activen y las destruyan en un proceso conocido como reconocimiento de lo propio inducido. Sin embargo, las células tumorales o infectadas por virus pueden no expresar una gran cantidad de ligandos de activación y en muchas ocasiones ocultan unos marcadores conocidos como moléculas del complejo principal de histocompatibilidad o MHC (del inglés, *Major Histocompatibility Complex*), esenciales para que otras células citotóxicas se activen. Sin embargo, en células NK estos marcadores sirven como ligandos de inhibición, por lo que al estar ausentes en células enfermas, las señales de apagado se reducen y las señales de encendido son dominantes, lo que ocasiona que las células NK se activen en un proceso conocido como reconocimiento de la pérdida de lo propio [2].

Una vez que las células NK se activan, tienen la capacidad de matar a las células tumorales mediante diversos mecanismos. La principal forma en que las células NK pueden atacar a su objetivo

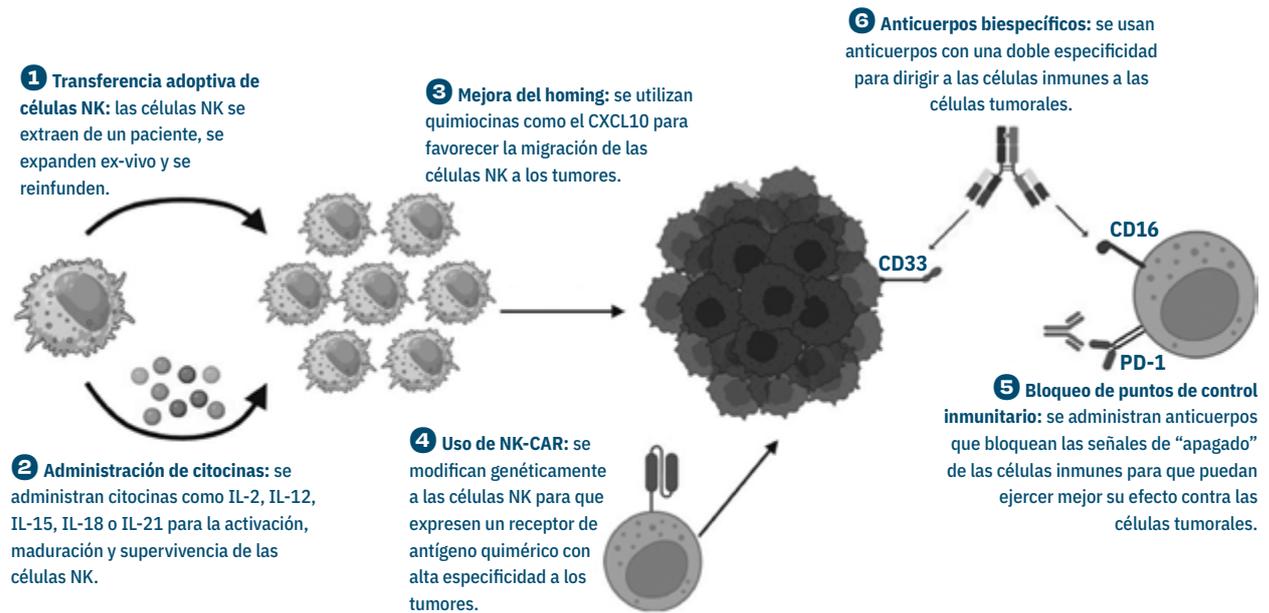
es mediante la liberación de moléculas líticas que son capaces de destruir a las células tumorales y son liberadas en un proceso conocido como degranulación. Las principales moléculas que realizan esta función son la perforina, una proteína con la capacidad de crear poros en las células dañadas, y la granzima, que obliga a las células a “suicidarse” en un proceso conocido como apoptosis o muerte celular programada. Por otro lado, las células NK también pueden expresar en su superficie algunas moléculas que inducen la apoptosis de las células tumorales, como lo son el FasL y el TRAIL. Por último, también pueden liberar algunas citocinas que favorezcan la muerte de las células tumorales o bien, que recluten a otros componentes del sistema inmune como lo son el TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral-alfa), el IFN- $\gamma$  (interferón-gamma), así como algunas interleucinas [1].

Las células NK juegan un rol esencial en la inmunovigilancia, ya que continuamente buscan en los tejidos células malignas o potencialmente malignas para eliminarlas; además, estas células son la primera línea de defensa contra el desarrollo de los tumores. A pesar de la enorme capacidad citotóxica de las células NK, los tumores también tienen complejos mecanismos para evadir el ataque de las células inmunes. Entre los mecanismos se encuentran la secreción de algunas citocinas supresoras, o la manipulación de los botones de apagado y encendido de las células inmunes para mantenerlas inactivas y no puedan destruirlas. Asimismo, cuando las células NK llegan al sitio del tumor deben enfrentar condiciones adversas como un bajo pH, la deficiencia de glucosa y la falta de oxígeno, lo que disminuye su rendimiento y hace que se encuentren funcionalmente deficientes, incompletamente activadas o bien, totalmente anérgicas, es decir, incapaces de responder [3].

## Terapias con células NK

Debido a la importancia de las células citotóxicas en la biología de los tumores, se han diseñado novedosos y prometedores enfoques





**Figura 1.** Inmunoterapias enfocadas en el uso de células NK.

terapéuticos con el fin de mejorar su capacidad citotóxica, conocidos con el nombre de inmunoterapias. Actualmente, se desarrollan diferentes estrategias que buscan utilizar a las células NK para eliminar a los tumores en una forma específica, eficiente y segura (figura 1) [4].

Uno de los primeros enfoques en realizarse fue la transferencia adoptiva, la cual consiste en extraer células NK de la sangre de los pacientes, darles estímulos para que se multipliquen y se activen de manera *ex vivo*, es decir, fuera del cuerpo y, posteriormente, reinfundirlas a los mismos pacientes. A pesar de que este enfoque no ha funcionado en todos los estudios, se continúa trabajando en mejorar la eficiencia de multiplicación de las células NK para que al reintroducirlas al cuerpo de los pacientes tengan un mayor efecto [3].

Otro enfoque semejante es la administración de los estímulos para que las células NK se multipliquen y se activen, pero de forma *in vivo*, es decir, dentro del cuerpo. Para lograr esto se han administrado diferentes citocinas esenciales para la activación, maduración y supervivencia de las células NK, como lo son las interleucinas 2, 12, 15, 18 y 21. También, se han desarrollado

moléculas artificiales conocidas como superagonistas, que son moléculas análogas a las citocinas de nuestro cuerpo pero que tienen una mayor potencia [3].

Muchas investigaciones han demostrado que en algunos tumores las células NK experimentan una incapacidad para migrar al tumor, y se ha demostrado que este es un factor decisivo para el desenlace de la enfermedad. Por ello, se han generado algunas estrategias para favorecer el *homing* o la capacidad de las células inmunes para dirigirse al sitio donde deben llegar, mediante la presencia de quimiocinas, un tipo de citocinas con la capacidad de atraer a algunas células del sistema inmune. Hasta el momento, la estrategia más utilizada consiste en modificar genéticamente las células tumorales para que sobreexpresen algunas de estas quimiocinas como CXCL10 [4].

Una de las terapias más prometedoras es la producción de células NK-CAR (del inglés, *Chimeric Antigen Receptor*). Estas células se modifican genéticamente para que expresen un receptor específico a alguna molécula del tumor, y una vez reconocida, envíe fuertes señales de activación a la célula NK para que se inicie la destrucción tumoral. Este tipo de terapias se ha investigado

más utilizando a otras células citotóxicas del sistema inmune adaptativo conocidas como linfocitos T CD8+. A la fecha, existen varios ensayos clínicos utilizando la tecnología de NK-CAR en diversos tumores sólidos y hematológicos [4].

Una terapia que comenzó a ser una realidad desde hace poco más de diez años es el uso de inmunoterapias de bloqueo de puntos de control inmunitario (*immune checkpoints*). Estas terapias se basan en el uso de anticuerpos para bloquear los interruptores de apagado de las células inmunes como PD-1. A pesar de que originalmente fueron diseñadas para potenciar la función de los linfocitos T CD8+, las células NK al poseer los mismos receptores también se potencializan por la administración de estos agentes terapéuticos. En la actualidad, se continúan investigando nuevos puntos de control inmunitario que pudieran ser blancos terapéuticos, y existen varios ensayos clínicos en fases tempranas probando nuevos anticuerpos para otros puntos de control inmunitario [4].

Por último, una de las estrategias más recientes es el uso de anticuerpos biespecíficos. Mediante ingeniería proteica se ha logrado acoplar a dos diferentes anticuerpos dirigidos simultáneamente a las células tumorales con la célula citotóxica, con el fin de unir las y favorecer la función citotóxica. Existen dos anticuerpos biespecíficos aprobados por la FDA que utilizan linfocitos T CD8+, que, a pesar de haber demostrado una notable eficacia, en algunos casos vienen acompañados por una liberación masiva de citocinas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Por ello, algunos ensayos preclínicos y clínicos se encuentran ya en desarrollo utilizando anticuerpos biespecíficos en células NK que podrían reaccionar mejor que los linfocitos T CD8+, con lo que se busca mejorar la eficacia terapéutica, dirigir más eficientemente a las células citotóxicas al tumor, optimizar la unión de las células inmunes y reducir los efectos secundarios típicos de otras terapias [4].

## Dos poderosas armas

Las células NK juegan un papel decisivo en la respuesta que tenemos contra los tumores, por lo que la investigación enfocada en entender su funcionamiento, así como la implementación de nuevas inmunoterapias que busquen potenciar su función son poderosas herramientas que podemos utilizar con fines terapéuticos para brindar a los pacientes una mejor oportunidad en su lucha contra el cáncer.

**Financiamiento:** Convocatoria del Fondo de Desarrollo Científico de Jalisco (FODECIJAL) para Atender Retos Sociales 2023, clave de proyecto 10661-2023, otorgado a Susana del Toro Arreola. 🍷

## Referencias

1. Perera Molligoda Arachchige AS. Human NK cells: From development to effector functions. *Innate Immun.* 2021 abr. 1;27(3):212-29.
2. Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, Mingari MC, Pende D, Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol.* 2021 jul. 1;51(7):1566-79.
3. Uppendahl LD, Dahl CM, Miller JS, Felices M, Geller MA. Natural Killer Cell-Based Immunotherapy in Gynecologic Malignancy: A Review. *Front Immunol* [Internet]. 2018;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01825>
4. Nayyar G, Chu Y, Cairo MS. Overcoming Resistance to Natural Killer Cell Based Immunotherapies for Solid Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2019;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00051>

**José Manuel Rojas Díaz** Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Jesse Haramati** Laboratorio de Inmunobiología, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara.

**Susana del Toro Arreola** Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. **Contacto:** [susana.darreola@academicos.udg.mx](mailto:susana.darreola@academicos.udg.mx)