



Superhéroes de nueva generación: cómo el sistema inmune aprende a vencer el cáncer

Itzel Alejandra Yáñez-Reyes
Samuel García-Arellano
Ilce Valeria Román-Fernández

Los superhéroes: el sistema inmune, nuestro guardián contra el cáncer

Sabías que dentro de tu cuerpo se libra una batalla silenciosa, las 24 horas del día, los 7 días de la semana? Un ejército secreto, formado por células, tejidos y órganos, trabaja incansablemente para protegerte de invasores invisibles y amenazas internas. Este es el sistema inmune, un escudo complejo diseñado para protegernos de bacterias, virus y células cancerosas! [1].

Para protegernos, nuestro sistema inmune se apoya de la inmunidad innata y la adaptativa. La inmunidad innata está formada por células como macrófagos, células dendríticas y células NK; es nuestra primera línea de defensa, la cual detecta y elimina de manera inmediata amenazas como células infectadas o anormales. También se comen a los invasores externos como virus o bacterias [2]. Sin embargo, cuando esta primera barrera no es suficiente, se despierta la inmunidad adaptativa, un sistema más

avanzado. La inmunidad adaptativa depende del trabajo en equipo de dos tipos de células: los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B producen anticuerpos, que son proteínas que ayudan a etiquetar a los invasores y células anormales, como las cancerosas, para que otras células del sistema inmune las eliminen. Por otro lado, los linfocitos T, especialmente los citotóxicos (llamados así por su capacidad de envenenar o intoxicar células infectadas o cancerosas causándoles la muerte), son como soldados de élite entrenados para identificar y destruir objetivos específicos. En esta historia será nuestro héroe principal (figura 1) [1].

El villano: ¿cómo el cáncer evade al sistema inmune?

De manera constante, el sistema inmune identifica y destruye células que presentan alteraciones que podrían volverse peligrosas, lo que evita que se multipliquen de manera descontrolada y formen tumores [2]. Sin embargo, el cáncer es un villano astuto que ha desarrollado estrategias para evadir el sistema inmune y sabotear sus ataques [1,2].

Durante su patrullaje, nuestro sistema inmune busca células que parecen sospechosas y las reconoce por la presencia de moléculas anormales en su superficie (llamadas antígenos), como si llevaran una etiqueta que dijera: “Esto no pertenece aquí”. Así, el sistema inmune reconoce estas marcas y elimina estas células.

Pero algunos tumores son muy listos y han aprendido a esconderse. Cambian o dejan de mostrar esas etiquetas que el sistema inmune busca, haciéndose pasar por células sanas y evitando así ser detectadas. Además, las células cancerosas tienen la capacidad de liberar sustancias que debilitan a los linfocitos T [1,2].

El cáncer no solo se esconde, sino que también puede sabotear directamente nuestras estrategias para defendernos. Algunos tumores producen proteínas que actúan como señales de alto, como la proteína PD-L1, la cual frena la actividad de los linfocitos T antes de que puedan atacarlos (figura 1) [3].

Otra táctica que usan los tumores es convencer a algunas de nuestras células de defensa para que cambien de función y trabajen a su favor. Algunas de nuestras células defensoras, como los macrófagos, pueden ser engañadas por el cáncer mediante unas señales químicas que las reprograman. En lugar de luchar contra el tumor, estos macrófagos manipulados empiezan a ayudarlo a crecer. También ayudan en la formación de nuevos vasos sanguíneos para que el tumor pueda alimentarse, y hacen que las células inmunes cercanas se calmen y no lo ataquen [2,3].

Estrategias contra el cáncer: nuestras primeras armas

Durante mucho tiempo, la quimioterapia y la radioterapia fueron nuestras principales armas para combatir el cáncer. La quimioterapia ataca a las células que se dividen rápidamente. Aunque las células cancerosas cumplen este requisito, también lo hacen algunas células sanas, como las que producen cabello, piel o recubren el intestino. Por su parte, la radioterapia funciona dañando el material genético (ADN) de las células cancerosas, lo que impide que crezcan y se multipliquen. Aunque se dirige principalmente al tumor, la radiación no siempre puede distinguir perfectamente entre las células cancerosas y las células sanas. Por eso, podríamos decir que la quimioterapia y la radioterapia son como un arma poderosa que busca destruir las células cancerosas. El problema es que esta arma no siempre es muy precisa y puede dañar también las células sanas que están cerca [3].

Súper escuela de héroes: cómo la inmunoterapia entrena al sistema inmune

Después de ver cómo el cáncer puede ser más astuto que nuestras defensas naturales y conocer las limitaciones de los primeros tratamientos, ha surgido una estrategia nueva e interesante: la inmunoterapia. Esta terapia no solo intenta eliminar las células cancerosas, también busca que nuestro propio sistema de

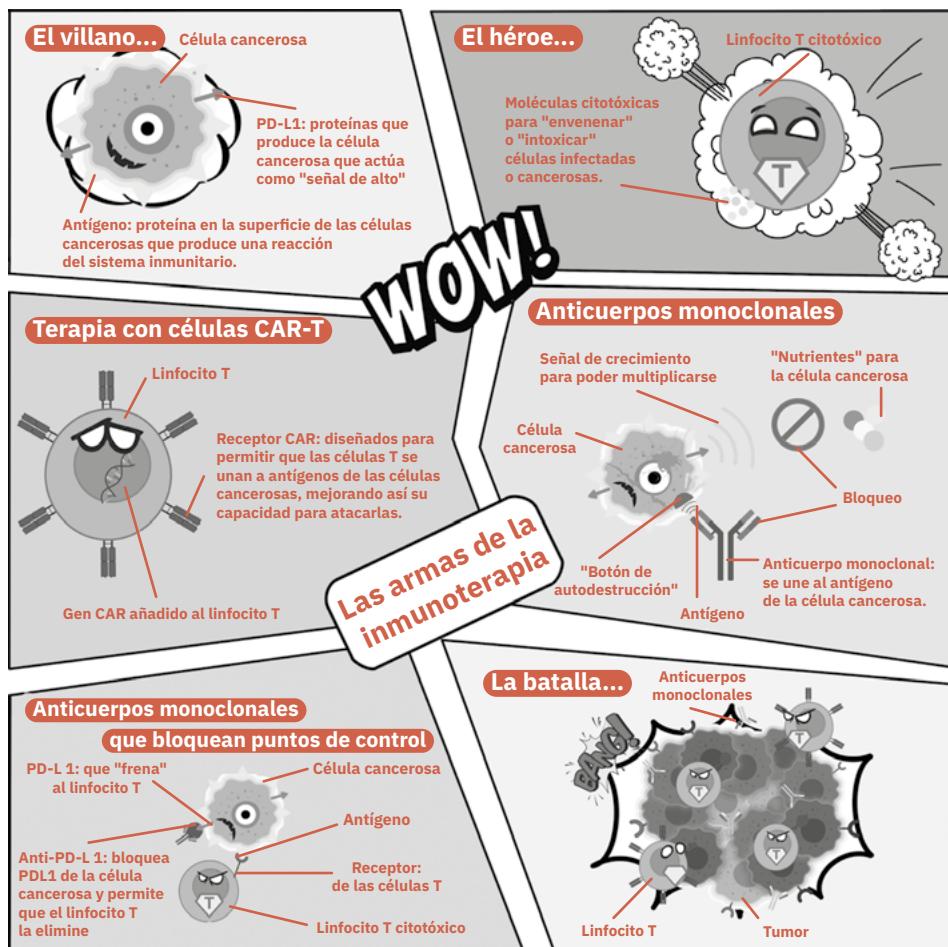


Figura 1. Tipos de inmunoterapias para combatir el cáncer. Como estrategias contra el cáncer, las inmunoterapias se basan en la generación de anticuerpos que atacan directamente a las células cancerosas. También nos ayudan a bloquear proteínas que estas células usan como frenos para nuestro sistema inmune (anticuerpos anti-PD-L1). Incluso se pueden modificar los linfocitos T de los pacientes para que reconozcan solo a las células cancerosas (terapia CAR-T).

defensa, el sistema inmune, recupere la capacidad de encontrar y atacar al cáncer por sí mismo, y que lo haga de forma duradera [3]. Algunas de las estrategias más prometedoras se explican a continuación.

Anticuerpos monoclonales que atacan el cáncer

Los anticuerpos monoclonales son proteínas hechas en el laboratorio que funcionan como llaves que están diseñadas para encajar perfectamente en unas cerraduras únicas presentes en las células cancerosas (los antígenos). Al unirse estas llaves pueden actuar de distintas maneras, por ejemplo, logran bloquear la señal de crecimiento de las células cancerosas e impedir que se multipliquen. También pueden

marcarlas para que el sistema inmune las destruya o activar señales que pueden causar su muerte. Estas llaves también se unen a nutrientes que la célula cancerosa necesita para crecer, impidiendo que lleguen a ellas. Los anticuerpos monoclonales han tenido un impacto significativo en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, colorrectal, algunos tipos de linfoma, melanoma y el cáncer de la sangre, también llamado leucemia (figura 1) [2,3].

Anticuerpos monoclonales que bloquean puntos de control

Nuestro sistema inmune cuenta con frenos naturales, una especie de interruptores que evitan que dañe a células sanas. El cáncer es muy listo y aprende a activar estos frenos en las células de defensa, los linfocitos T, para que no lo ataquen. Estos anticuerpos bloquean las señales de alto que el cáncer utiliza, permitiendo que los linfocitos T despierten y vuelvan

a atacar las células tumorales con más fuerza. Es como quitarle el freno al sistema inmune para que pueda hacer su trabajo contra el cáncer (figura 1). Este tipo de tratamiento ha permitido que las personas diagnosticadas con algunos tipos de cáncer de pulmón, de esófago, de cabeza y cuello, así como algunos cánceres específicos de las mujeres (por ejemplo, cáncer de mama o de ovario) tengan una mejoría considerable y una mayor esperanza de vida [1,3].

Terapia con células CAR-T

Este tratamiento se basa en tomar linfocitos T del paciente, y, en el laboratorio, se les enseña a reconocer y atacar de forma más personalizada a las células cancerosas. Se les añade una especie de antena especial (receptor de antígeno), conocida como receptor CAR, que les permite detectar marcas específicas que tienen las células cancerosas en su superficie. Una vez que estos linfocitos T reprogramados se devuelven al cuerpo del paciente, pueden encontrar y destruir las células cancerosas con mucha más precisión. Esta terapia ha dado resultados muy buenos, sobre todo en algunos tipos de leucemias (figura 1) [4].

Desafíos en la batalla: riesgos y obstáculos en la inmunoterapia

A pesar de tener varias opciones de tratamiento a nuestra disposición, la inmunoterapia no es igualmente efectiva en todos los tipos de cáncer. De hecho, a pesar de que varias personas puedan presentar el mismo tipo de cáncer, cada uno tendrá etiquetas o características muy diferentes [4,5].

Adicionalmente, debido a que la inmunoterapia estimula nuestro sistema inmune, este puede volverse hiperactivo y comenzar a atacar células sanas. Por ejemplo, algunos tratamientos que quitan los frenos de las células inmunes pueden afectar la tiroides, causando que funcione más lento o se inflame [5]. Es más raro, pero también se puede originar una reacción inflamatoria muy fuerte en todo el cuerpo (llamada síndrome de liberación de citocinas). Esta puede ser grave y requerir cuidados intensivos [4,5]. Además de los riesgos, se debe considerar que la inmunoterapia no está al alcance de todas las personas. Los costos de estos tratamientos suelen ser más elevados comparados con terapias convencionales, como la quimioterapia y la radioterapia.

Conclusiones

Hemos conocido una alternativa fascinante para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, también existen riesgos y obstáculos,

lo que nos lleva a la pregunta: ¿estamos cerca de convertir el cáncer en una enfermedad curable? La inmunoterapia nos ayuda a entrenar a nuestro sistema inmune para luchar contra el cáncer de forma precisa y específica. Aunque todavía existen desafíos y no es una solución para todos los casos, nos ha acercado bastante.

Referencias

- Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):375-90. doi:10.1038/s41577-020-0285-6.
- Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(6):345-60. doi:10.1038/s41568-021-00347-z.
- Hoteit M, Oneissi Z, Reda R, Wakim F, Zaidan A, Farran M, et al. Cancer immunotherapy: A comprehensive appraisal of its modes of application. *Oncology Letters.* 2021;22:655. doi:10.3892/ol.2021.12916.
- Cummins KD, Gill S. Anti-CD123 chimeric antigen receptor T-cells (CART): an evolving treatment strategy for hematological malignancies, and a potential ace-in-the-hole against antigen-negative relapse. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(2):448-456. doi:10.1080/10428194.2017.1375107.
- Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, et al. Critical Care Management of Toxicities Associated with Targeted Agents and Immunotherapies for Cancer. *Crit Care Med.* 2020;48(1):10-21. doi:10.1097/CCM.0000000000004087.

Itzel Alejandra Yañez-Reyes Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

Samuel García-Arellano Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, CUCS, UdeG.

Ilce Valeria Román-Fernández Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, CUCS, UdeG.

Contacto: ilce.romanfer@academicos.udg.mx