

# Inmunidad en jaque: los trucos del cáncer para evadir las defensas del cuerpo

José Manuel Rojas Díaz  
Fernando Galván Ledezma  
Susana del Toro Arreola

Nuestro sistema inmune es como un guardia de seguridad dentro de nuestro cuerpo, encargado de detectar y eliminar cualquier célula cancerosa que aparezca, en un proceso conocido como inmunovigilancia. Las células T y células NK (del inglés, *natural killers*, o asesinas naturales) son los principales protagonistas de este sistema de patrullaje, ya que actúan como soldados especializados en reconocer y destruir células anormales. Sin embargo, este ejército de células inmunes no siempre es infalible. A medida que el cáncer avanza, se observa que, en sus primeras fases, el sistema inmune puede eliminar de manera eficiente las células cancerosas. Después, se establece un delicado equilibrio, en el cual el crecimiento del tumor puede mantenerse bajo control, pero no completamente erradicado. Por último, si las células cancerosas logran evadir las defensas del cuerpo, el tumor puede crecer de forma agresiva y resistir los esfuerzos de nuestras defensas para frenar su crecimiento [1].

## Mecanismos de evasión del cáncer

A pesar del patrullaje constante del sistema inmune, las células cancerosas han desarrollado estrategias ingeniosas para esquivar su detección y eliminación. Estos mecanismos de evasión les permiten crecer sin restricciones, engañando a las células inmunes o incluso reprogramándolas para que favorezcan su desarrollo. Entonces, para sobrevivir, los tumores emplean diversas tácticas que van desde esconderse hasta generar un ambiente desfavorable para la respuesta inmune [1,2] (figura 1).

Una de las tácticas más astutas que emplean las células cancerosas es el “camuflaje”. Al igual que un ladrón que se disfraza para pasar desapercibido, las células tumorales se ocultan para evitar ser detectadas por el sistema inmune. Una de las formas de lograrlo es mediante la pérdida antigénica, lo que significa que las células cancerosas se deshacen de las señales que alertan al sistema inmune sobre su presencia.



**Figura 1.** Mecanismos de evasión del cáncer. Las células cancerosas emplean diversas estrategias para evitar la detección y destrucción por parte de las células inmunes, desde esconderse para pasar desapercibidas hasta protegerse de ser eliminadas, e incluso pueden afectar directamente a nuestras defensas.

Por ejemplo, reducen o modifican la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, conocido como MHC (del inglés, *major histocompatibility complex*), que son esenciales para que las células T puedan identificar y atacar las tumorales. Al esconder estas señales, las células cancerosas se vuelven invisibles y continúan su crecimiento sin ser detectadas por las T [2].

Otra estrategia que usan los tumores para evadir el sistema inmune es dificultar el arribo de las células de defensa al sitio del cáncer, bloqueando el “llamado de auxilio” que normalmente las atrae. Para ello, las células tumorales disminuyen la producción de señales que normalmente atraerían a las células inmunes hacia el tumor, como las quimiocinas. Las quimiocinas son como señales de tráfico que guían a las células inmunes hacia el lugar correcto; un ejemplo sería la interleucina-8 (IL-8), que facilita el reclutamiento de células inflamatorias al sitio de daño. Si estas señales no se producen o se alteran, las células inmunes no pueden llegar al tumor y, por lo tanto, el cáncer puede crecer sin ser atacado de manera efectiva [3].

Además, en algunos casos, las células tumorales construyen una barrera física que impide el acceso de las células inmunes, un proceso conocido como exclusión inmune, similar a la creación de una muralla o fortaleza protectora. Para hacer esto, las células cancerosas modifican la matriz extracelular, que es como una envoltura que rodea al tumor, impidiendo que las células inmunes lleguen a atacarlo. También, se pueden atraer a otras células que forman una especie de barrera protectora alrededor del tumor, lo que dificulta aún más que las células inmunes puedan infiltrarse y destruir a las tumorales [2].

El microambiente tumoral no solo actúa como una fortaleza que bloquea la entrada de las células inmunes, sino que también manipula a nuestras defensas en contra de nosotros mismos. Un truco que los tumores utilizan es

transformar algunas de nuestras células de defensa en versiones que, en lugar de atacar al tumor, favorecen su crecimiento. Por ejemplo, los macrófagos pueden convertirse en macrófagos tipo M2, que ayudan al tumor en lugar de destruirlo. Además, el microambiente tumoral puede potenciar la acción de células con funciones supresoras, como las células T reguladoras y las células supresoras de origen mieloide, conocidas como MDSC (por sus siglas en inglés, *myeloid-derived suppressor cells*), que tienen la capacidad de reducir la respuesta inmunitaria y facilitar la expansión del cáncer [3].

En caso de ser detectadas, las células tumorales cuentan con un arsenal de tácticas para resistir el ataque directo de las células T y las NK. Una de ellas es modificar su membrana celular para evitar que la perforina, la proteína “bala” encargada de perforar y destruir las células tumorales, forme poros en su superficie. Además, las células tumorales pueden degradar la perforina utilizando tijeras moleculares, como es el caso de la catepsina B, lo que desarma a las células inmunes y favorece que el tumor no sea destruido [4].

Otra táctica que tiene los tumores es que alteran el equilibrio de unas moléculas llamadas citocinas, que son esenciales para regular la función del sistema inmune. Estas citocinas funcionan como mensajeros que permiten a las células inmunes saber cuándo encenderse o apagarse para funcionar correctamente. Las células cancerosas pueden alterar esta comunicación inmunitaria al aumentar la producción de algunas citocinas que funcionan como si fueran un freno; tal es el caso del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que reduce directamente la potencia de las células inmunes. Por el contrario, pueden disminuir otras citocinas que encienden a la respuesta inmune, como son los interferones, lo que favorece el crecimiento tumoral y dificulta que las células inmunes cumplan su función de destruir a las células cancerosas [2].

Otra forma en que las células cancerosas esquivan la defensa del sistema inmune es manipulando los “botones de apagado” naturales de las células inmunes, como PD-1, TIGIT o LAG-3, entre otros. Estos botones de apagado son receptores inhibitorios que frenan la actividad de las células inmunes. Sin embargo, los tumores pueden sobreexpresar sus ligandos, es decir, las moléculas que se unen a estos receptores, para presionar estos botones y apagar la función de las células inmunes. De esta manera, las células tumorales logran bloquear la respuesta inmunitaria, evitando así su destrucción [5].

Por último, el microambiente tumoral también modifica el metabolismo, al crear un entorno desfavorable para las células inmunes. Un ejemplo de este sabotaje metabólico es la generación de adenosina, una molécula altamente tóxica para las células T y NK. Además, las células tumorales producen grandes cantidades de ácido láctico, lo que acidifica el microambiente y disminuye la capacidad de las células inmunes para funcionar correctamente. Para complementar su ataque, las células cancerosas “roban” del microambiente tumoral nutrientes esenciales, como glucosa y glutamina, lo que deja a las células inmunes sin la energía necesaria para combatir eficazmente el cáncer [2].

## Desbloqueando el potencial oculto del sistema inmune

Comprender las estrategias que emplean las células tumorales para evadir al sistema inmune es como descifrar el mapa secreto de una fortaleza que están protegiendo. Al entender cómo los tumores se camuflan, cómo manipulan a las células inmunes y cómo alteran su entorno, podemos encontrar nuevas formas de contrarrestar los trucos del cáncer. Esta información abre el camino a tratamientos innovadores que refuerzan nuestras propias defensas. De este modo, en lugar de que nuestras células inmunes sean simples espectadoras ante el avance del cáncer, podemos transformarlas en soldados de élite, altamente entrenados para identificar y eliminar las células tumorales con precisión y eficacia.

## Referencias

- Kroemer G, Chan TA, Eggermont AMM, Galluzzi L. Immunosurveillance in clinical cancer management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024 Mar 1;74(2):187-202.
- Galassi C, Chan TA, Vitale I, Galluzzi L. The hallmarks of cancer immune evasion. *Cancer Cell*. 2024;42(11):1825-63.
- Kim SK, Cho SW. The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022;13-2022. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.868695>
- Tuomela K, Ambrose AR, Davis DM. Escaping Death: How Cancer Cells and Infected Cells Resist Cell-Mediated Cytotoxicity. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022;13-2022. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.867098>
- Tang S, Ning Q, Yang L, Mo Z, Tang S. Mechanisms of immune escape in the cancer immune cycle. *International Immunopharmacology*. 2020;86:106700.

**José Manuel Rojas Díaz** Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

**Fernando Galván Ledezma** Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, UdeG. Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, CUCS, UdeG.

**Susana del Toro Arreola** Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, UdeG. Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, CUCS, UdeG.

Contacto: [susana.darreola@academicos.udg.mx](mailto:susana.darreola@academicos.udg.mx)