

## La compleja interacción entre el sistema inmunitario y células tumorales

The complex interaction between immune system and tumor cells

M<sup>a</sup> Teresa Cutuli de Simón<sup>1</sup>

Académica Correspondiente de la Real Academia de Doctores de España. Sección de Veterinaria.  
mtcutuli@ucm.es

Anales Real Academia de Doctores de España. Volumen 3, número extraordinario 2018, pp. 348-365.

### RESUMEN

Comprender como el sistema inmunitario afecta al desarrollo de células tumorales en individuos inmunocompetentes ha sido uno de los debates más difíciles de la inmunología. Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han permitido establecer la teoría de la inmunoedición del cáncer, mayoritariamente aceptada.

Esta teoría tiene en cuenta el hecho comprobado de que el sistema inmunitario es capaz de suprimir el desarrollo de células tumorales, pero que paradójicamente también puede promover el desarrollo de las mismas. Esta relación paradójica se considera que es un proceso de tres fases (las tres Es): **eliminación** o vigilancia inmunitaria del cáncer, en donde la génesis tumoral induce la expresión de antígenos tumorales específicos y genera señales de "peligro", que determinan una respuesta inmunitaria de eliminación; **equilibrio**, etapa que aparece tras la incompleta destrucción del tumor en la fase anterior, y en donde la respuesta inmunitaria y las células tumorales entran en un equilibrio dinámico que mantiene la expansión tumoral; y **escape** (o evasión), donde surgen variantes de las células tumorales que muestran un carácter antigénico muy reducido, y que son capaces de establecer ciertas condiciones dentro del microambiente tumoral que facilitan la progresión del tumor.

Es evidente que una mejor comprensión de la compleja interrelación entre el sistema inmunitario y las células tumorales permitirá el establecimiento del uso eficaz de una terapia inmunológica que, en combinación con otros tratamientos convencionales, facultará la prevención, el control o la erradicación del cáncer establecido. Sin duda, el reciente éxito de varios tratamientos con terapia inmunológica está impulsando el desarrollo de esta modalidad de tratamiento.

### ABSTRACT

Understanding how the immune system affects the development of tumor cells in immunocompetent individuals has been one of most difficult discussions in immunology.

---

<sup>1</sup> Profesora titular del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid

Research in recent decades has led to establishing the mostly accepted theory of cancer immunoediting.

This theory takes into account the proven fact that the immune system protects against the development of tumor cells, but that paradoxically can also promote the development of tumors. This paradoxical relation is considered to be a three-phase process (the three Es): **elimination** or cancer immune surveillance, where the tumor genesis induces the expression of tumor-specific antigens and generates 'danger' signs, which determine an immune response and subsequent removal; **equilibrium**, stage that appears after the incomplete destruction of the tumor in the previous phase of elimination, and where the immune response and tumor cells come in a dynamic equilibrium that keeps tumor expansion; and **escape**, where there are variants of the tumor cells that show a very low antigenic character and which are capable of inducing a large number of immunosuppressant mechanisms which attenuate the antitumor immune response.

A better understanding of the complex interrelationship between immune system and tumor cells will allow the establishment of an effective immunotherapy. In combination with other conventional therapies, it shall entitle the prevention, control, or eradication of cancer established. Without a doubt, the recent success of several treatments with immune therapy is driving the development of this form of treatment.

**PALABRAS CLAVE:** sistema inmunitario, cáncer, vigilancia inmunitaria, immunoediting del cáncer

**KEYWORDS:** immune system, cancer, immunosurveillance, immunoediting

---

La elección del tema de la conferencia se basa en el hecho de que forma parte del área de mi trabajo como profesora del Departamento de Sanidad Animal, en donde vengo impartiendo, desde hace más de 37 años, la asignatura de Microbiología e Inmunología por la que siento una gran pasión

He de aclarar que utilizo el término de inmunitario de acuerdo al consenso al que llegamos hace años los profesores de Inmunología. Pretendiendo seguir la distinción que en el idioma español hay entre inmune (que presenta inmunidad) e inmunitario (de la inmunidad o relacionado con ella). Así hablamos de hombres o animales inmunes, pero de respuestas o células inmunitarias. No obstante, hay que añadir que la expresión sistema inmune es igualmente correcta y está admitida por la Real Academia Española.

Como comienzo debo realizar una Presentación de los dos elementos que interaccionan: el sistema inmunitario y las células tumorales.

## PRESENTACIÓN DE LOS DOS ELEMENTOS QUE INTERACCIONAN

---

### SISTEMA INMUNITARIO

Se considera como un conjunto de mecanismos, celulares y moleculares, que actúan de forma dinámica, ordenada e inter-relacionada de tal modo que conjuntamente confieren protección a un organismo vivo frente a la invasión de algo extraño a él.

La presencia de un invasor extraño (denominado **antígeno**) provoca cambios en las actividades de las células orgánicas y da lugar a una serie creciente de respuestas de defensa diferentes, que tratan de culminar su actuación mediante el control y la eliminación del extraño, evitando la enfermedad y la muerte del organismo invadido. Este sistema está altamente capacitado para reconocer lo propio (tolerándolo) de lo extraño (eliminándolo), distinguiendo las diferencias moleculares completas, incluso partes de esas moléculas, que constituyen tanto la composición de lo propio como de lo extraño.

Con fines descriptivos, es conveniente dividir estas respuestas en dos ramas individuales;

**Respuesta inmunitaria innata**, caracterizada por ser una respuesta inmediata al encuentro con el extraño. Ahora bien, es inespecífica, es decir, incapaz de reconocer a ese antígeno de forma claramente diferencial con respecto a otro antígeno similar, y sin memoria del encuentro, por tanto, en encuentros repetidos actúa de la misma forma y con la misma intensidad. En ella intervienen:

- Células, tales como los **macrófagos** (células del linaje mieloide fagocitario, que tratan de engullir, destruir en su interior y eliminar al antígeno), las células **NK** (*Natural Killer*) o asesinas naturales (encargadas de eliminar células defectuosas) y células presentadoras de antígeno concretamente las **células dendríticas** (capaces de captar, procesar y expresar en su superficie moléculas estructurales del antígeno, y de esta forma presentarlo a un grupo concreto de células de la respuesta inmunitaria adaptativa).
- Moléculas solubles, entre las que debemos destacar a las **citoquinas** (moléculas producidas por las células que actúan como mensajeros inmunitarios entre células, activándolas o inhibiéndolas)

**Respuesta inmunitaria adaptativa**, caracterizada por ser una respuesta desarrollada más tarde y de forma más lenta que la anterior, pero altamente específica de antígeno, lo que supone que reconoce de forma sutil al extraño. Presenta memoria específica para sucesivos encuentros o exposiciones con ese

antígeno, de tal forma que en cada exposición repetida se produce una respuesta mayor en cantidad y eficacia. En esta respuesta intervienen:

- Células linfoides, concretamente los **linfocitos T**, protagonistas en la lucha frente a células tumorales, entre los cuales podemos encontrar diferentes poblaciones según su función, los **linfocitos T citotóxicos** (LTc, cuya denominación hace referencia a su función en la identificación y destrucción de células anómalas) y los **linfocitos T colaboradores o cooperadores** (LTh, encargados de activar y regular las respuestas de los linfocitos T citotóxicos). En este punto debemos comentar que las respuestas de los linfocitos T se encuadra en la llamada respuesta adaptativa mediada por células (o más comúnmente, respuesta inmunitaria celular).
- Moléculas solubles, principalmente **citoquinas**, definidas anteriormente, que juegan un papel fundamental en el establecimiento y mantenimiento de la respuesta antitumoral.

Por tanto, nos encontramos frente a un sofisticado sistema de defensa, que no se limita a un único mecanismo, sino que se trata de conjunto de redes inmunitarias que presentan múltiples procesos, con redundancias y mecanismos reguladores.

## CÉLULAS TUMORALES

El correcto funcionamiento del organismo vivo depende de una minuciosa regulación de las células que lo componen y por tanto de su división. La diferencia esencial entre una célula normal y una tumoral es que en esta última hay una pérdida del control de división por la acumulación de un número variable de alteraciones genéticas, llamadas mutaciones. Estas mutaciones tienen como resultado el aumento de la división de las células y por tanto su proliferación incontrolada pudiendo llegar a invadir tanto la zona en donde ha comenzado su desarrollo como otras próximas o alejadas.

Desde el punto de vista inmunitario las mutaciones generan ciertas alteraciones en la superficie de las células tumorales que las hace diferentes de las células normales, por lo tanto, son anómalas y en algunos casos pueden ser reconocidas como células extrañas. ¿Pero cuál es la característica que permite al sistema inmunitario considerar una célula tumoral como no propia?, para comprenderlo debemos saber qué es lo que se expresa en la superficie de las células normales.

### Moléculas expresadas en la superficie de las células normales:

En condiciones normales, las células de cada individuo expresan proteínas en su superficie, estas moléculas actúan como marcas de identidad reconocidas como

propias y por tanto, no se produce ninguna respuesta defensiva de ataque y eliminación, mecanismo denominado tolerancia a lo propio.

El mecanismo por el cual se expresan estas moléculas es el siguiente:

Las células vivas fragmentan y reciclan constantemente las proteínas que producen. Como resultado, se eliminan las proteínas que han terminado su función, los péptidos reguladores no se acumulan y los aminoácidos se reciclan. La vía de expresión de estas proteínas endógenas en la superficie celular comienza con el marcaje de la proteína, mediante su unión a una cadena de cuatro ubiquitinas, polipéptido presente en todas las células eucariotas. Las proteínas marcadas son reconocidas por complejos enzimáticos denominados proteosomas. Los proteosomas son complejos proteicos tubulares cuya función es degradar proteínas ubiquitinadas. Constan de un cilindro interno que contiene la actividad proteasa y dos anillos externos que regulan qué proteínas pueden entrar y ser destruidas. Las proteínas marcadas se unen a los anillos externos, se desdobra la proteína y se libera la ubiquitina para su reutilización. La proteína desplegada se inserta en el cilindro interior, donde se produce su fragmentación en péptidos de 8 - 15 aminoácidos de longitud. La mayoría de estos fragmentos peptídicos se reciclan en nuevas proteínas, sin embargo, aproximadamente uno de cada millón de ellos se rescata mediante su unión a las proteínas transportadoras TAP1 y TAP2 (*TAP, the transporter for antigen processing*), las cuales los trasladan a los endosomas del retículo endoplásmico donde se encuentran moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH-I) recién formadas. En condiciones ideales, un péptido de 8-10 aminoácidos puede encajar con precisión en el sitio de unión a antígeno de la molécula CMH-I. Tras ello, el complejo péptido-CMH-I se transporta a la superficie celular por su vía secretora normal, donde se expresa en la superficie celular durante muchas horas.

Una célula normal puede expresar cerca de  $10^6$  complejos péptido-CMH-I, por tanto, los complejos péptido-CMH-I pueden proporcionar a los linfocitos T circulantes una información bastante completa de prácticamente todas las proteínas producidas por una célula.

Moléculas expresadas en la superficie de células tumorales = antígenos tumorales:

Las células tumorales también expresan moléculas de superficie, pero estas difieren de los expresados en las células normales, por lo que pueden ser identificados por el sistema inmunitario como no propias (extrañas), y este hecho permite generar una respuesta defensiva frente a ellas.

Tanto en animales como en humanos se han identificado diversos antígenos tumorales, que en términos muy generales se clasifican en:

- Antígenos específicos de tumor (TSAs): que son moléculas solo expresadas por las células tumorales, pero no por las células normales.
- Antígenos asociados a tumores (TAAs): que corresponden a los expresados en tumores y también en células normales, en su mayoría son componentes normales de las células, pero su expresión en las tumorales es aberrante o excesiva.

Desde que, en 1989, Lurquin, y colaboradores identificaran la naturaleza molecular de un antígeno expresado en células normales mutado, que era reconocido por el sistema inmunitario, concretamente por los linfocitos T citotóxicos, la clasificación se basa en la estructura molecular y el origen genético de estos antígenos tumorales en la superficie de células anómalas, de tal forma que hablamos de:

Antígenos tumorales con alta especificidad:

- Antígenos oncovirales: producidos por infección viral. Como ejemplo más utilizado en medicina humana son las onco-proteínas E6 y E7 en cáncer de cuello uterino producidas por el virus del papiloma humano. En veterinaria son ejemplos los antígenos FOCMA (*feline oncornavirus cell membrana antigen*) presente en células linfoides por infección del virus de la leucemia felina y los antígenos MATSAs (*Marek-associated tumour-specific antigen*) en células linfoides inducidos por el virus de la enfermedad de Marek en pollos.
- Antígenos por mutaciones en varios genes de la célula normal. En este caso se incluye la alteración de oncogenes o genes supresores de tumores, dando como resultado la aparición de nuevos antígenos (por generación de una nueva proteína o por inducción de niveles de proteínas que no se expresan o se expresan en niveles muy bajos). Podemos señalarlas mutaciones en el gen RAS (proto-oncogen activador del ciclo celular, mutaciones en cáncer de colon, páncreas, pulmón, etc.) o en el gen p53 (gen supresor, que detiene el ciclo celular e induce apoptosis).
- Antígenos codificados por genes silentes (silenciosos) los cuales se expresan en una amplia variedad de tipos de células tumorales, pero no en células normales exceptuando en las células trofoblásticas o en la línea germinal (masculinas). Ejemplo son los antígenos tipo MAGE, antígenos compartidos por diversos tipos de células tumorales, que aparecen en melanomas, carcinomas de pulmón, hígado, estómago, esófago y vejiga urinaria. Otro ejemplo es el caso del antígeno RAGE-1 en cáncer renal (RAGE solo se expresa en retina que es una zona inmunoprivilegiada)

Antígenos tumorales con baja especificidad:

- Antígenos de estadio de diferenciación celular como son los antígenos oncofetales solo expresados en el desarrollo embrionario, como es el CEA antígeno carcinoembrionario de alta expresión en cáncer colorrectal, o la alfa-fetoproteína en carcinoma hepático.
- Antígenos de producidos por genes sobreexpresados, destacando el antígeno ERBB2 en carcinomas ováricos y de mama, o el conocido PSA específico de tumor de próstata también expresado en células correspondientes a una próstata sana.

Sin duda es fácil comprender que los antígenos tumorales de alta especificidad antigénica inducirán una fuerte respuesta inmunitaria, mientras que los antígenos tumorales de baja especificidad antigénica provocarán una menor respuesta.

Conocidos los dos elementos que nos ocupan, pasaremos a establecer su interacción.

## INTERACCIÓN DE LOS DOS ELEMENTOS

---

La idea de que el sistema inmunitario puede controlar el cáncer ha sido objeto de debate por más de un siglo. A principios de 1900, Paul Ehrlich en su publicación en la revista *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* postuló (quizás el primero) que, el cáncer sería muy común en organismos de larga vida si no fuera por los efectos protectores de la inmunidad. Sin embargo, en aquel tiempo no fue posible comprobar la validez de esta predicción dado el escasísimo conocimiento que se tenía a cerca de la composición y función del sistema inmune.

Pasarían casi 50 años antes de que la idea del control inmunitario del cáncer resurgiera, estimulada en gran parte por un mayor entendimiento del sistema inmune, así como por la demostración de la existencia de antígenos tumorales. Estos avances proporcionaron la base sobre la que Burnet y Thomas construyeron su hipótesis de vigilancia del sistema inmunitario frente cáncer (***cáncer immuno surveillance***), un concepto que tiene en cuenta la capacidad del sistema inmunitario de distinguir entre lo propio y lo no propio, y que por tanto postulaba que la inmunidad adaptativa era la responsable de la prevención del cáncer en individuos inmunocompetentes.

Sin embargo, estudios posteriores realizados fundamentalmente por Stutman en 1975 proporcionan poco apoyo a esta hipótesis, señalando que los experimentos realizados presentaban datos poco fiables debido a la utilización de líneas de ratón inmunodeficientes no adecuadas. En sus investigaciones realizadas con ratones (*nu/nu*) deficientes en linfocitos T observó que, estos no eran más susceptibles al

padecimiento de tumores inducidos que los ratones normales. Sobre la base de estos resultados, la hipótesis de la inmunovigilancia fue abandonada por gran parte de los investigadores.

Ahora bien, durante los años 90 diversos autores realizaron investigaciones en las que se utilizaron líneas de ratones genéticamente modificados (ejemplo, ratones *Knockout* en SAT-1 que no responden al interferón-gamma). Estos estudios aportaban datos suficientes como para retomar la teoría de la vigilancia inmunitaria frente al cáncer. En este contexto y con el fin de comprender porque la mayoría de individuos que desarrollan cáncer espontáneo tienen un sistema inmunitario normal, el grupo investigador formado por los investigadores: Gavin P. Dunn, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber, proponen en el 2004 la teoría de la **inmunoedición del cáncer**, que en la actualidad es mayoritariamente aceptada.

### TEORÍA DE LA INMUNOEDICIÓN DEL CÁNCER (de las tres Es)

Esta teoría tiene en cuenta el hecho comprobado de que el sistema inmunitario protege al organismo frente al desarrollo de células tumorales, pero que paradójicamente también puede promover el desarrollo de tumores. Esta relación paradójica se considera que es un proceso compuesto de tres fases (las tres Es): **eliminación** o vigilancia inmunitaria del cáncer, en donde la génesis tumoral induce la expresión de antígenos tumorales específicos y genera señales de “peligro”, que determinan una respuesta inmunitaria de eliminación; **equilibrio**, etapa que aparece tras la incompleta destrucción del tumor en la anterior fase de eliminación, y en donde la respuesta inmunitaria y las células tumorales entran en un equilibrio dinámico que mantiene la expansión tumoral; y **escape** (o evasión), donde surgen variantes de las células tumorales que muestran un carácter antigénico muy reducido y que son capaces de inducir una gran cantidad de mecanismos inmunosupresores que atenúan la respuesta inmunitaria antitumoral.

#### ELIMINACIÓN

Las respuestas antitumorales se inician cuando se produce la alteración local del tejido como resultado de los procesos de remodelación del estroma en el tumor creciente, alertando a las células del sistema inmune innato. La remodelación del estroma produce moléculas asociadas a células o tejidos alterados (DAMPs) y citoquinas (IL-2, IL-15, IL-18, IL-21 e IFN-alfa) que reclutan al lugar a las células asesinas naturales (NK).

Las NK son células capaces de escudriñar las células de su entorno a través de la interacción de receptores (inhibidores y activadores) expresados en su membrana, con las moléculas expresadas en las células del organismo. Son muchos los



receptores expresados por las NKs pero hay que destacar de entre ellos: los receptores KIR (en humanos, vacas, cerdos, perro y gato), el Ly49 (en ratones y caballos) y el NKG2D (en humanos). ¿Cómo actúa una célula NK?, los receptores activadores contactan con ciertas moléculas expresadas en las células que los activan, y a la vez los receptores inhibidores lo hacen con moléculas concretas como son los complejos péptido-CMH-I, de tal forma que en las células normales hay un equilibrio entre las señales activadoras e inhibidoras y por tanto la célula NK no actúa. Ahora bien, cuando establecen uniones con células tumorales nos encontramos con la posibilidad de que la célula tumoral exprese muy pocos complejos péptido-CMH-I (también por expresión de péptido-CMH-I no clásicos) o que la célula sobre-exprese moléculas en su superficie. En ambos casos se produce un desequilibrio de señales en la célula NK que hace que actúe lisando la célula alterada. Los mecanismos por los que una NK destruye la célula tumoral son varios, pero principalmente se deben a la acción de enzimas como perforinas y granzimas que se encuentran en el interior de gránulos existentes en el citoplasma de la NK. Cuando una célula NK se activa los gránulos citoplasmáticos migran al centro de unión entre NK y célula tumoral, y se fusionan con la membrana citoplasmática de la NK, secretando dichas enzimas en la zona de unión, de tal forma que el contenido tóxico de los gránulos se inserta en la célula diana dando lugar a muerte celular tumoral programada, proceso denominado APOPTOSIS.

La célula NK en su actuación elaborará interferón gamma (IFN- $\gamma$ , factor antiangiogénesis) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), importantísimas citoquinas que actuarán sobre otras células inmunitarias ampliando la respuesta antitumoral. Muy especial es la acción del IFN-gamma que induce la producción de quimiocinas como CXCL-9, 10 y 11 por las células tumorales, que reclutan a más células del sistema inmunitario innato.

El siguiente grupo de células que intervienen son los macrófagos, que son el linaje principal de células fagocitarias, y se clasifican según el tipo de vía por la que se activan:

- Vía de activación clásica, que da lugar a los macrófagos M1, en respuesta a un microambiente enriquecido con citoquinas como el IFN- $\gamma$  o el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Estos macrófagos M1 participan activamente en respuesta antitumoral, ya que el IFN- $\gamma$  induce en ellos un programa transcripcional caracterizado por una alta expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), así como la síntesis de la interleuquina IL-12, el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- $\alpha$ ), productos reactivos de oxígeno (ROS) y productos reactivos de nitrógeno.

- Vía de activación alternativa, macrófagos M2, que se forman en respuesta a la existencia de citoquinas como IL-4, IL-10, IL-13, etc. Estos macrófagos, como más tarde veremos, presentan un perfil de expresión/secreción pro-tumoral más en sintonía con las actividades de remodelación de tejido y supresión de respuesta inmunitaria.

Los macrófagos M1 constituyen a menudo el linaje celular innato más abundante en el tumor y su actividad fagocitaria sigue siendo una de las más importantes respuestas inmunitarias antitumorales. La secreción de TNF- $\alpha$ , es uno de los principales componentes de su acción antitumoral, bien por unión a la superficie celular provocando una importante acción tóxica, bien por la inducción de apoptosis celular (mediante receptores específicos Fas-FasL), y también por su acción proinflamatoria que puede concluir en la trombosis de los vasos y la consecuente necrosis isquémica del tumor.

Ahora bien, la acción de las células asesinas naturales (NK) y de los macrófagos M1 no es suficiente para eliminar las células tumorales, y por tanto tiene que entrar en acción el sistema inmunitario adaptativo, siendo necesaria la intervención del tercer linaje de células pertenecientes a la respuesta inmunitaria innata, las células dendríticas (CD).

En el microambiente tumoral aparecen restos de células tumorales muertas y antígenos tumorales separados de las superficies celulares. Como consecuencia a la exposición de citoquinas generadas por las anteriores respuestas inmunitarias innatas se activan las células dendríticas (CD) reclutadas al microambiente tumoral, y estas células tienen la capacidad de ingerir los restos de células tumorales y los antígenos libres. La principal función de las CD es la de ser presentadoras de antígeno profesionales, induciendo la activación de respuestas inmunitarias antitumorales adaptativas, llevadas a cabo por los linfocitos T citotóxicos específicos, con la necesaria colaboración de linfocitos colaboradores Th1. Por tanto, se consideran como el puente entre el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo.

Las células dendríticas (CD) activadas tienen la capacidad de adquirir antígenos tumorales por mecanismos directos o indirectos. El mecanismo directo es por la ingestión de restos de células tumorales, mientras que los mecanismos indirectos implican transferencia de antígenos tumorales derivados de estas células anómalas. Tras ello, las CD migran a los ganglios linfáticos y realizan un procesamiento de los péptidos antigénicos tumorales en su interior, de tal forma que los expresan (presentarán) en su superficie celular unidos a moléculas del CMH-I (para su reconocimiento por linfocito Tcitotóxico, LTc) y a moléculas del CMH-II (para su reconocimiento por linfocito Tcolaborador LTh). Esta **presentación cruzada**

capacita a la CD para proporcionar las señales necesarias para el desarrollo de LTcitotóxicos específicos que actuaran sobre las células tumorales. En el ganglio linfático se establecerá una primera unión (sinapsis) entre el péptido tumoral-CMH-II y el receptor específico (TCR-CD4+) de un **LTh virgen** para ese péptido, con la participación de moléculas co-estimuladoras de sinapsis como son CD40 y CD80 en célula dendrítica y sus ligandos CD40L (CD150) y CD28 en el linfocito LTh. Tras la sinapsis entre estas dos células, la CD secretará IL-12 que permitirá la polarización del LTh virgen a la población LTh1. Esta polarización es necesaria, ya que los LTh1 secretarán IFN- $\gamma$  e IL-2, citoquinas cuyo papel es fundamental en la posterior activación de **LT citotóxico** con el receptor TCR-CD8+ específico para el mismo péptido tumoral unido esta vez a CMH-I y presentado por la célula dendrítica, en cuya sinapsis (célula dendrítica -LTcitotóxico) también participan las moléculas co-estimuladoras CD40 y su ligando CD40L y CD80 y su ligando CD28. La activación produce la multiplicación de los LTc activados dando lugar a dos poblaciones, los linfocitos efectores (denominados **CTLs**) y los linfocitos LTc memoria.

La última actuación de la respuesta inmunitaria es llevada a cabo por los linfocitos **CTLs** específicos del antígeno tumoral, que migran vía sanguínea desde el ganglio linfático a la zona donde se encuentran las células tumorales. Estos CTLs serán capaces de reconocer los antígenos tumorales expresados en la superficie de las células correspondientes, mediante una nueva sinapsis célula-célula establecida entre su receptor TCR-CD8+ específico y el antígeno unido a moléculas del CMH-I que presenta la célula tumoral, participando las moléculas de co-estimulación CD40 y su ligando CD150. Esta última sinapsis induce la muerte de la célula tumoral directamente por acción de perforinas y granzimas secretadas por el CTL, así como indirectamente por mecanismos dependientes de los mecanismos Fas-FasL y TRIAL.

## EQUILIBRIO

La fase de eliminación puede destruir un porcentaje significativo de las células tumorales. Sin embargo, algunas células del tumor pueden soportar la gran presión de ataque de la respuesta inmunitaria, continuando su multiplicación descontrolada. Dado que uno de los factores más importantes que favorece la supervivencia y la propagación de los organismos en evolución es la diversidad genética, se ha propuesto interesante el considerar la supervivencia de las células tumorales desde una visión darwiniana. Así, la supervivencia de estas células tumorales individuales se basa en las variaciones heredables y la persistencia diferencial asociadas con ciertos genotipos.

Durante la interacción entre respuesta inmunitaria y células tumorales se alcanza un periodo de latencia, denominado fase de equilibrio, en donde los linfocitos T y el IFN- $\gamma$  ejercen una presión selectiva muy potente sobre las células del tumor, al tratar

de eliminar una masa tumoral que contiene muchas células genéticamente inestables y mutantes. La inestabilidad genómica, inherente propiedad compartida por todos los tumores, da lugar a una diversidad genética que permite la selección de nuevas variantes celulares tumorales, las cuales presentan más mutaciones que les brindan resistencia al ataque del sistema inmunitario.

Hay que comentar que, la fase de equilibrio es la más desconocida de las tres fases por lo que resulta fundamental probar concluyentemente la existencia de esta fase de equilibrio durante el desarrollo del tumor primario; y posteriormente definir los efectos de diferentes fases de equilibrio, experimentalmente controladas, sobre la capacidad inmunogénica de tumores establecidos en individuos inmunocompetentes.

## EVASIÓN

Las células tumorales que sobreviven a la fase de equilibrio entran en la fase de evasión, que representa el fracaso del sistema inmunitario en el control y eliminación de las células tumorales. Los cambios genéticos y epigenéticos en estas células confieren resistencia a la detección y/o eliminación por el sistema inmunitario permitiendo su expansión. Para lograr el crecimiento progresivo, las células tumorales tienen que sortear las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas de la red de ataque. La capacidad de evasión de la respuesta inmunitaria puede producirse a través de varios mecanismos:

- Por cambios directos a nivel de las células tumorales tales como, alteraciones que conllevan la reducción del reconocimiento del sistema inmunitario (pérdida de la expresión de antígenos) o mayor resistencia a los efectos citotóxicos de la inmunidad (por ejemplo, a través de la inducción de mecanismos anti-apoptóticos por la activación persistente de factores oncogénicos como el Pro STAT3 que impide apoptosis) o síntesis de moléculas tales como BCL-2 que promueven el crecimiento de la célula tumoral.

La pérdida de expresión del antígeno tumoral es uno de los mecanismos de evasión mejor estudiado, y puede ocurrir en al menos tres formas: (i) a través de la aparición de células tumorales que no expresan antígenos capaces de ocasionar un fuerte rechazo por el sistema inmunitario, (ii) por la pérdida de la síntesis de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), moléculas que presentan los antígenos específicos de tumor a los linfocitos T, o (iii) por la pérdida de la función de procesamiento de antígeno, en el interior de la célula tumoral, necesaria para producir el péptido antigénico que se uniría a la molécula CMH-I.

- Por mecanismos que interfieren y modulan la actuación de los componentes del sistema inmunitario, afectando a todas las etapas de la respuesta y provocando una inmuoedición de la respuesta antitumoral. Esta inmuoedición inducida por el tumor no es una inmunodeficiencia en un sentido clásico, sino que se trata de un mecanismo selectivo y agresivo que, por un lado, inhibe las funciones de las células inmunes responsables de respuestas antitumorales dando como resultado la creación de un estado inmunosupresor, y por otro lado, provoca un cambio en el microambiente inmunitario tumoral que actuará a favor del desarrollo de la célula tumoral.

Las células tumorales promueven el desarrollo del estado de inmuoedición mediante la producción de citoquinas tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), la galectina 1/9, la prostaglandina E2 promotora de tumor (PEG2), la indolamina 2, 3-dioxigenasa (IDO), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), la IL-4 IL-6 e IL-10. Todas estas citoquinas inducen el estado de inmuoedición mediante dos mecanismos:

- 1) Inmunosupresión de la respuesta inmunitaria, provocando la inhibición de las células NK, los macrófagos M1 y los linfocitos CTL por la acción del TGF- $\beta$ , la PEG2, la galectina 1/9, la IDO y la IL-10
- 2) Cambio del microambiente celular inmunitario, promoviendo la aparición de células de origen mielóide inmunosupresoras (MDSC), macrófagos M2 y células dendríticas (DC) moduladas, que sintetizan a su vez moléculas inmunorreguladoras, tales como arginasa, óxido nítrico (NO), IDO, así como citoquinas inmunosupresoras TGF- $\beta$  e IL-10 que inhiben la proliferación de los linfocitos CTL.

Mediante la expresión de IDO se induce la generación de células T reguladoras (LTreg), las cuales realizan una fuerte acción inhibitoria para los CTLs, mediante la producción de citoquinas inmunosupresoras IL-10 y TGF- $\beta$ ; por la inhibición de IL-2 citoquina crítica que mantiene la activación y función de CTL; y porque inducen la expresión de las llamadas moléculas de punto de control inmunitario en los CTL que inhiben su activación y función. Estas moléculas son: (a) la molécula CTLA-4 (proteína asociada con linfocitos T citotóxicos-4) que presentan un carácter inhibitorio al competir con las moléculas coestimuladoras de sinapsis célula-célula (CD28 y CD40L) entre célula dendrítica y linfocito T necesarias para la respuesta inmunitaria, y (b) la proteína PD-1 (muerte programada-1) que se expresa en CTLs, de tal forma que si las células tumorales producen ligandos de PD-1, no serán atacadas

por los CTLs, ya que la señal de unión (PD-1 y PD1L) suprime la citotoxicidad de los linfocitos T e induce su apoptosis.

El resultado final de la inmuoedición, en la que actúan los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria comentados, da lugar a la promoción del desarrollo tumoral.

Si la conferencia terminase en este punto, representaría un discurso desalentador y la realidad es bien distinta.

## MIRADA AL FUTURO

---

Es evidente que una mejor comprensión de la interrelación entre el sistema inmunitario y las células tumorales permitirá el establecimiento del uso eficaz de una terapia inmunológica que en combinación con otros tratamientos convencionales permita prevenir, controlar o erradicar el cáncer establecido. La inmunoterapia, es un tipo de tratamiento que estimula las defensas naturales del cuerpo, y es potencialmente sinérgica con otras modalidades de tratamiento y enfoques, ya que puede actuar desencadenando la muerte de la célula tumoral, alterando el microambiente del tumor, reduciendo mecanismos de pérdida de reconocimiento antigénico y estimulando las respuestas inmunitarias. Las estrategias de inmunoterapia incluyen vacunas específicas frente a tumores, virus oncolíticos, transferencia ex vivo de linfocitos T y células NK activas, y la administración de anticuerpos o proteínas recombinantes capaces de coestimular células o bloquear las vías de punto de control inmunitario.

Nos encontramos en un buen momento para el desarrollo de la inmunoterapia del cáncer, después de muchos años con resultados algo decepcionantes, la tendencia finalmente ha cambiado y la inmunoterapia se ha convertido en un tratamiento clínico validado para muchos tipos de cáncer. El reciente éxito de varios tratamientos con terapia inmunológica, como es el uso de anticuerpos monoclonales bloqueantes de la proteína citotóxica de linfocitos T 4 (CTLA-4) y de la proteína de muerte celular programada 1 (PD1), ha impulsado el desarrollo de esta modalidad de tratamiento, y consecuentemente en la actualidad se describen a un ritmo impresionante nuevas dianas terapéuticas inmunológicas, así como estrategias que combinan varios agentes inmunológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1- **Anderson KL and Modiano JF. (2015)** Progress in adaptative immunotherapy for cancer in companion animals: Success on the path to a cure. *Veterinary Sciences* 2: 363-387.
- 2- **Ariyan ChE., et al., (2018)** Robust antitumor responses result from local chemotherapy and CTLA-4 bockade. *Cancer Immunology Research* 31: Of1-Of12.
- 3- **Atretkhany SN., et al., (2016)** TNF neutralization results in the delay of transplantable tumor growth and reduced MDsc accumulation. *Frontiers in Immunology* 7(147): 1-11.
- 4- **Bhatia A. and Kumar Y. (2014)** Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Reviews Clinical Journal* 5: 41-62.
- 5- **Burnet FM. (1970)** The concept of immunological surveillance. *Progressing Experimental Tumor Research* 13: 1-27.
- 6- **Chan CJ., et al. (2014)** Molecular mechanisms of natural Killer cell activation in response to cellular stress. *Cell Death and differentiation* 21: 5-14.
- 7- **Chimal-Ramírez GK., et al, (2013)** Protumor activities of the immune response: Insights in the mechanisms of immunological shift, oncotraining, and oncopromotion. *Journal Oncology*.Volume 2013, Article ID 835956, 16 pages.
- 8- **Dunn GP., et al., (2004)** The tree es of cancer immunoediting. *Annual Reviews Immunology* 22: 329-360.
- 9- **Ehrlich P. (1909)** Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 5: 273-290.
- 10 **Farkona S. et al., (2016)** Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BioMed Central Medicine* 14: 73-91
- 11- **Foley EJ. (1953)** Antigenic properties of methylcholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Research* 13: 835-837.
- 12- **Gardner A. and Ruffell B. (2016)** Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunology* 37: 855-865.
- 13- **Groettrup M., et al., (2010)** Proteasomes in immune cells: more than peptide producers? *Nature Reviews Immunology* 10: 73-78.

- 14- Gubin MM., et al., (2015)** Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation* 125: 3413-3421.
- 15- Hamid O., et al., (2017)** Oncolytic immunotherapy: unlocking the potential of viruses to help target cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 66: 1249-1264.
- 16- Harada E., et al. (2017)** Clinical applications of natural Killer cells. Chapter 6 In *Natural Killer Cells* Ed. M. Aribi
- 17- Ichim CV (2005)** Revisiting immunosurveillance and immunostimulations: Implications for cáncer immunotherapy. *Journal of translational Medicine* 3: 1-13.
- 18- Khong HT., and Restifo, NP (2002)** Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nature Immunology*; 3(11): 999–1005.
- 19- Kim Re., et al., (2007)** Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 212: 1-14.
- 20- Kuol N., et al., (2017)** The mechanisms tumor cells utilize to evade the host’s immune system. *Maturitis* 105: 8-15.
- 21- Lisiecka U. and Kostro K (2016)** Mechanisms of tumor escape from immune surveillance. *Journal Veterinary Research* 60: 453-460.
- 22- Lurquin C., et al., (1989)** Structure of the gene coding for tum- transplantation antigen P91A. A peptide encoded by the mutated exon is recognized with Ld by cytolytic T cells. *Cell* 58, 293–300.3
- 23- Mahoney KM. et al., (2015)** The next Immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clinical Therapeutics* 37: 1-19.
- 24- Manjili MH (2011)** Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity. *Journal Pathology* 224: 5-9.
- 25- Mittal D., et al., (2014)** New insights into cancer immunoediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology* 27: 16-25.
- 26- Monjazeb AM., et al., (2013)** Immunoediting and antigen loss: overcoming the Achilles heel of immunotherapy with antigen non-specific therapies. *Frontiers in Oncology* 3: 1-10.
- 27- Morvan MG., and Lanier LL. (2016)** NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer* 16: 7-19.



- 28- Ostrand-Rosenberg S. (2008)** Immune surveillance: A balance between pro and anti-tumor immunity. *Current Opinion in Genetics & Development* 18: 11-18.
- 29- Panda AK., et al., (2015)** Intratumoral immune landscape: Immunogenicity to tolerogenicity. *Austin Journal of Clinical Immunology* 2: 01-010.
- 30- Park JS., et al., (2016)** Canine cancer immunotherapy studies: linking mouse and human. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 4-97: 1-11.
- 31- Quail DF and Joyce JA (2013)** Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine* 13: 1423-1437.
- 32- Ravinovich G., et al., (2007)** Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annual Reviews Immunology* 25:267-296.
- 33- Restifo ZH. (2010)** NPT(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunol* 10: 248-256.
- 34- Ribatti D (2017)** The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. *Oncotarget* 8: 7175-7180.
- 35- Schmid HC and Varner JA. (2010)** Microenvironment: Modulation of tumor angiogenesis and tumor inflammation *Journal of Oncology*. Article ID 201026, 10 pag.
- 36- Schreiber RD. (2005)** Cancer Vaccines 2004 opening address: The molecular and cellular basis of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Cancer Immunity* 5: 1-8.
- 37- Schreiber RD., et al. (2011)** Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331: 1565-1570.
- 38- Sica A., et al., (2008)** Macrophage polarization in tumour progression. *Seminars in Cancer Biology* 18: 349-355.
- 39- Senovilla L., et al., (2012)** Immunosurveillance against cancer-associated hiperploidia. *Oncotarget* 3:1-2
- 40- Stepheson JR., et al., (1977)** Feline oncornavirus-associated cell-membrane antigen (FOCMA): distinction between FOCMA and the major virion glycoprotein. *Proceeding National Academic of Science* 74: 1219-1223.
- 41- Stockmann Ch, et al., (2014)** The impact of the immune system on tumor: angiogenesis and vascular remodeling. *Frontiers in Oncology* published: 08 April 2014.

- 42- Stutman O. (1975)** Immunodepression and Malignancy. *Advance Cancer Research*. 22, 261
- 43- Swann JB and Smyth MJ (2007)** Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation* 17: 1137-1146
- 44- Thaïss C., et al. (2011)** Chemokines: a new dendritic cell signal for T cell activation. *Frontiers in Immunology*; 2 Art. 31: 1-9
- 45- Thomas L. (1982)** On immunosurveillance in human cancer. *Yale Journal Biology Medicine* 55:329-333.
- 46- Van der Bruggen P., et al., (1991)** A gene encoding an antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254: 1643-1647.
- 47- Vanpouille-Box Cl., et al., (2017)** Trial watch: Immune checkpoint blockers for cancer therapy. *Oncoimmunology* 0:1-19.
- 48-Vignerón, N., et al., (2017)** Learning from the Proteasome how to fine-tune cancer immunotherapy. *Trends in Cancer* Vol. 3 (10):726-741.
- 49- Vivier E., et al., (2008)** Functions of natural Killer cells. *Immunology* 9:503-510.
- 50- Yarchoan M., et al., (2017)** Targeting neoantigens to augment antitumor immunity. *Nature Reviews Cancer* 17:209-222.