

Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico

Dra. Perla María Jacobo Velázquez,* Dr. José Guadalupe Huerta López,**
Dra. Patricia Cravioto Quintana***

RESUMEN

La relación entre el cáncer y el sistema inmunológico se ha descrito y estudiado desde el siglo XIX. El sistema inmune tiene por un lado la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. Mediante el proceso de inmunoección, el hospedero puede amoldar la inmunogenicidad de tumores a través del sistema inmune innato y adaptativo. La proliferación de células tumorales es modificada por medio de la actividad de efectores y vías de señalización pro- y antitumorales. La inmunoterapia contra el cáncer ofrece opciones terapéuticas específicas para algunas enfermedades malignas previamente intratables. Este artículo describe los procesos inmunológicos básicos de la respuesta al cáncer.

Palabras clave: Cáncer, sistema inmunológico, sistema inmune innato, sistema inmune adaptativo, vigilancia inmunológica, inmunoección, inmunogenicidad.

ABSTRACT

The relationship between cancer and the immune system has been described and studied since the 19th century. The immune system is able to detect and eliminate tumor cells, but it can also provide a favorable microenvironment for tumor growth. Through immunoection, the host can shape tumor immunogenicity using the innate and acquired immune system. Tumor growth is modified by pro- and antitumoral effector cells and signaling pathways. The immunotherapy against cancer has offered specific treatment options for some previously untreatable diseases. This article describes basic immunologic responses against cancer.

Key words: Cancer, immune system, innate immune system, acquired immune system, immunosurveillance, immunoection, immunogenicity.

Existe una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el desarrollo del cáncer. La respuesta inmunológica tiene el potencial de destruir específicamente células tumorales, sin dañar el tejido sano del cuerpo y de crear una memoria inmune a largo plazo capaz de prevenir recurrencias.¹

El sistema inmunológico tiene por un lado la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, pue-

de proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. Debido a la función dual de algunas citocinas y moléculas del sistema inmune, aún no se ha podido distinguir con claridad la inmunidad inflamatoria promotora de tumores de la inmunidad supresora de tumores.² La inflamación crónica en el microambiente tumoral y la capacidad del tumor para evadir la respuesta inmune son factores condicionantes para la oncogénesis.³

* Residente de tercer año de Pediatría.

** Tutor. Médico adscrito al Servicio de Inmunología y Alergia.

*** Tutora. Metodológica de Enseñanza.

La capacidad que tiene el sistema inmunológico de controlar el crecimiento de neoplasias se ha discutido con controversia por muchos años. En 1909, Paul Ehrlich describió la importante función del sistema inmune para proteger al hospedero contra el cáncer. A mediados del siglo XX, Burnet y Thomas postularon el concepto de la vigilancia inmunológica, tratando de demostrar qué hospederos con un sistema inmune deficiente son más susceptibles a desarrollar tumores malignos.^{2,4} En la década de los 1990, la disponibilidad de nuevos modelos de ratas inmunodeprimidas permitió reafirmar la hipótesis de la vigilancia inmunológica, demostrando la importancia del interferón endógeno para proteger al hospedero del crecimiento tumoral.^{2,5,6} Además, se describió el importante rol de la perforina, una proteína citolítica encontrada en linfocitos citotóxicos, en la inhibición de tumores; principalmente en el desarrollo de linfomas de células B.^{7,8} Gracias a estos hallazgos se despertó el interés por el concepto de vigilancia inmunológica en relación al cáncer. En los últimos 25 años, se han logrado notables descubrimientos que confirmaron y refinaron la hipótesis de la vigilancia inmunológica. El potencial que tiene el sistema inmunológico de inhibir el crecimiento de tumores malignos es el fundamento de la inmunoterapia oncológica.^{2,9,10}

INMUNOEDICIÓN

El sistema inmunológico además de intervenir en el crecimiento cuantitativo, tiene la capacidad de amoldar la

calidad, en este caso la inmunogenicidad de las neoplasias. Mediante la presión de la selección inmune, se puede favorecer el crecimiento de tumores con una menor inmunogenicidad, que escapan al reconocimiento en hospederos con un sistema inmunológico funcional. Para describir la capacidad del sistema inmunológico de amoldar la inmunogenicidad de tumores se creó el concepto de inmunoedición, que se considera un refinamiento de la hipótesis de vigilancia inmunológica. La inmunoedición del cáncer es un proceso dinámico que consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape (*Figura 1*).^{2,3,11,12}

ELIMINACIÓN

La fase de eliminación corresponde a la visión contemporánea de la hipótesis original de la vigilancia inmunológica. En esta fase, el sistema inmune innato y adaptativo trabajan en conjunto para erradicar el crecimiento de tumores de forma exitosa.²

La infiltración de células del sistema inmunológico ha sido demostrada en la mayoría de los tumores sólidos. Nuestra comprensión actual de los mecanismos *in vivo* mediante los cuales el sistema inmune reconoce a las células tumorales y de las vías de activación del sistema inmune indiferenciado se basa en conocimiento inferencial e hipotético.²

Existen diversos mecanismos que pueden llevar a la eliminación temprana de tumores. Señales de peligro

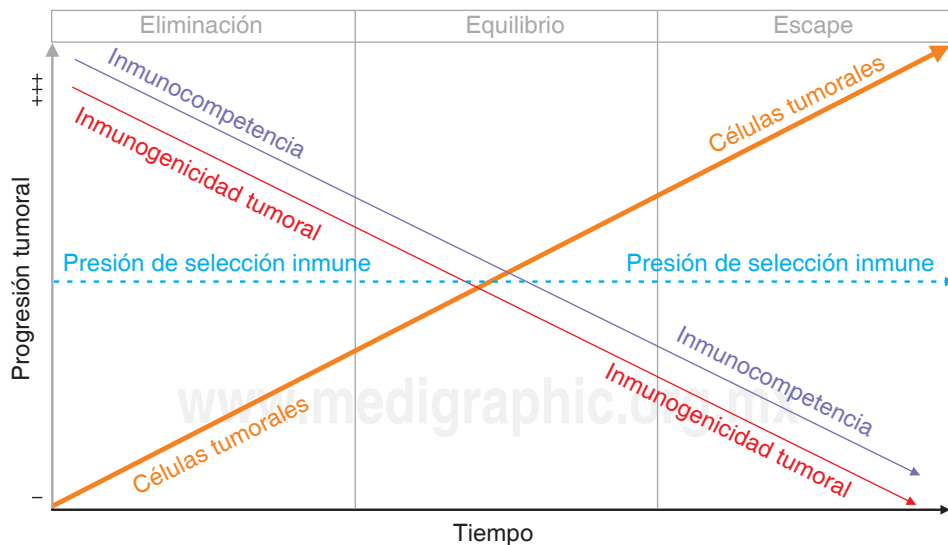


Figura 1. Conceptualización gráfica de la inmunoedición. Células tumorales con alta inmunogenicidad en un hospedero inmunocompetente probablemente serán eliminadas con éxito. Con el paso del tiempo, mediante la presión de selección inmune pueden surgir células tumorales con una menor inmunogenicidad, capaces de eludir la respuesta inmunológica del hospedero. Conforme el tumor progresa, sus células logran debilitar la respuesta antitumoral del sistema inmunológico. En la fase de escape, el equilibrio entre eliminación y aparición de nuevas células tumorales se inclina hacia la proliferación tumoral, con la consiguiente aparición clínica del cáncer.

liberadas por células transformadas o células tumorales pueden alertar y activar al sistema inmunológico. El daño al ADN puede inducir una transformación temprana en células vecinas, activando a ligandos inducidos por estrés que pueden ser reconocidos por receptores de activación de linfocitos. Ante la ausencia de estas señales de peligro, las células transformadas pueden pasar desapercibidas por el sistema inmune.²

EQUILIBRIO

Las células tumorales que han sobrevivido a la fase de eliminación entran en la fase de equilibrio. Esta etapa depende únicamente del sistema inmunológico adaptativo, a diferencia de la fase de eliminación y de escape, que dependen del sistema inmunológico innato y adaptativo. Mediante la presión de selección inmune se puede inducir la formación de células tumorales con una inmunogenicidad reducida, que tendrán una mayor capacidad de sobrevivir en un hospedero inmunocompetente. De este modo se explica la aparentemente paradójica formación de tumores en individuos con un sistema inmunológico intacto.²

Por medio de la presión de selección inmune, durante la fase de equilibrio ocurre la continua eliminación de células tumorales acompañada de una persistente emergencia de variantes celulares resistentes.²

ESCAPE

Las células tumorales entran en la fase de escape después de haber fallado la mayoría de los mecanismos de supresión tumoral intrínsecos y extrínsecos. El escape de las células tumorales puede ocurrir a nivel de la misma célula y/o a nivel del microambiente tumoral. La reducción de la inmunogenicidad de dichas células, que puede ser causada por la pérdida de la proteína de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, dificulta su reconocimiento por el sistema inmunológico.^{2,13} Adicionalmente, las células tumorales pueden adquirir una resistencia contra funciones citotóxicas de células inmunes, a través de la expresión de moléculas antiapoptóticas.^{2,14}

El escape puede darse también como consecuencia de una red compleja de inmunodepresión dentro del microambiente tumoral. Existen diversos factores producidos por células tumorales o inmunes que contribuyen a la formación de un microambiente inmunodeprimido, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante (TGF), Interleucina 10, prostaglandina E2, fosfatidilserinas solubles, Fas soluble o indoleamina 2,3-dioxigenasa.^{2,4,15} Además, las células tumorales pueden inducir el reclutamiento de células inmunes capaces de inhibir la respuesta antitumoral del hospedero como células T reguladoras o células supresoras de origen mieloide.^{2,16}

RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE EL CRECIMIENTO TUMORAL

Estudios que analizan las interacciones entre el sistema inmunológico y el cáncer revelan que cada uno de los mecanismos del sistema inmune innato y adquirido participa en el reconocimiento y control de tumores. La respuesta inmunológica ante el crecimiento tumoral ocurre a través del reconocimiento de antígenos tumorales. El sistema inmunológico puede identificar proteínas con mutaciones provenientes de oncogenes, proteínas virales en tumores que tienen su origen en una infección viral, como el cáncer de cérvix o proteínas propias del cuerpo con una expresión anómala.^{1,17}

No obstante, la progresión maligna de los tumores ocasiona una supresión inmune importante, interfiriendo con la capacidad del sistema inmunológico de montar una respuesta antitumoral o eliminación tumoral efectiva. Hallazgos recientes evidencian que la supresión inmune se debe a la capacidad que tienen las neoplasias de alterar la respuesta inmunológica del cuerpo. El microambiente tumoral puede evitar la expansión de linfocitos T colaboradores y citotóxicos, que son específicos para los antígenos tumorales al promover la producción de citocinas y otros factores proinflamatorios. De este modo ocurre una acumulación de células supresoras, como los linfocitos T reguladores, que inhiben una respuesta del sistema inmune.¹

Los avances conceptuales y técnicos en el Área de la Inmuno-Oncología han permitido desarrollar abordajes inmunoterapéuticos innovadores contra el cáncer. Actualmente, existen métodos para estimular la inmunidad contra el crecimiento tumoral a través del bloqueo de vías o células inhibitorias en el microambiente tumoral. Este bloqueo se puede lograr, por ejemplo, con anticuerpos contra el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA 4), muerte programada-1 (PD-1) y su ligando (PD-L1), o quimioterapia a dosis bajas. Asimismo, se puede estimular la especificidad de la inmunidad antitumoral al inducir la expansión de células T y anticuerpos dirigidos a antígenos tumorales bien definidos. Este estímulo se puede lograr con vacunas, adyuvantes potentes y citocinas inmunoestimulantes. Como monoterapia estos abordajes ya tienen un impacto relevante en el tratamiento de pacientes con malignidades avanzadas, que previamente eran intratables. La inmunoterapia tiene el potencial de transformar el tratamiento del cáncer y de mejorar importantemente el pronóstico de los pacientes.¹

Recientemente, se ha comenzado a estudiar el cáncer como una enfermedad sistémica, ampliando el enfoque de la célula tumoral al hospedero y el microambiente en el cual se desarrolla. El sistema inmunológico del hospedero es un componente crucial del microambiente en el que crece un tumor. Los tumores malignos

tienen la capacidad de eludir la destrucción inmune, que consiste en una respuesta inflamatoria aguda con la finalidad de eliminar las células tumorales. Además, los tumores malignos tienen la capacidad de causar un estado inflamatorio crónico, que promueve el crecimiento tumoral y previene su eliminación.^{1,2,18}

Las primeras células transformadas son reconocidas por células NK (NK por sus siglas en inglés «*natural killer*»), a través de ligandos específicos de las células tumorales. Esto lleva al reconocimiento y a la destrucción de células transformadas. Los fragmentos de las células transformadas son consumidos y procesados por macrófagos y células dendríticas, que a su vez son activadas para secretar citocinas inflamatorias y presentar las moléculas derivadas de las células tumorales a los linfocitos T y B. La activación de los linfocitos T y B lleva a la producción de citocinas adicionales, que profundizan la activación del sistema inmune innato y promueven la producción de anticuerpos y células T específicas para el tumor en cuestión. La activación completa del sistema inmune adaptativo lleva a la eliminación de las células tumorales remanentes y a la generación de una memoria inmune específica contra los componentes del tumor para prevenir recurrencias.¹

Los efectores del sistema inmune adaptativo como células T CD4+ colaboradoras, células T CD8+ citotóxicas y anticuerpos pueden atacar específicamente antígenos tumorales, que son proteínas celulares con una expresión anormal debido a mutaciones genéticas, diferencias cuantitativas de su expresión o diferencias por modificaciones postraduccionales. En tumores que tienen un origen viral, como el cáncer de cérvix causado por el virus del papiloma humano o el carcinoma hepatocelular causado por el virus de la hepatitis B, las proteínas virales también pueden fungir como antígenos tumorales y blancos de la respuesta inmunológica antitumoral.^{1,17,19,20}

La manipulación de la respuesta endógena de células T con intención terapéutica ha mostrado resultados clínicos prometedores mediante el uso de anticuerpos para inhibir interacciones entre PD-1 y PD-L1.²¹

RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO AL CÁNCER

Las principales células efectoras del sistema inmunológico que atacan directamente a las células tumorales incluyen a las células NK, células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, mastocitos y linfocitos T citotóxicos. Las células NK, células dendríticas, mastocitos y macrófagos son los efectores de primera línea contra células dañadas y tumorales. Las células NK-T y $\gamma\delta$ T desempeñan una función del sistema inmune innato y adaptativo, a través de interacciones estrechas con células del sistema inmune adaptativo

como linfocitos CD4+ y CD8+ con efectos citotóxicos y de memoria.²²

CÉLULAS NK

Las células NK constituyen la primera respuesta innata celular responsable de eliminar a las células cancerígenas que no expresan el CMH (complejo mayor de histocompatibilidad), liberando proteínas citotóxicas como la perforina y granzima, que provocan apoptosis en las células diana. Existen dos tipos de receptores en su pared celular: receptores estimuladores y receptores inhibidores. La molécula *natural killer* grupo 2D (NKG2D) es el receptor estimulador mejor descrito. Los ligandos para dicho receptor incluyen las proteínas A y B del CMH tipo 1 (MICA y MICB), la proteína de unión UL16 y la molécula H60 del complejo de histocompatibilidad menor. Su unión provoca la secreción de IFN- γ y perforina, liberación de citocinas inflamatorias y la inducción de la apoptosis en las células cancerígenas. Otros receptores estimuladores de las células NK son: NKp30, NKp44 y NKp46.²²

Los receptores inhibidores de estas células consisten en receptores KIR (por sus siglas en inglés «*killer-cell immunoglobulin-like receptors*»). La molécula no clásica del CMH clase 1, funciona también como ligando para los receptores KIR y puede inhibir la citotoxicidad mediada por las células NK. La molécula no clásica del CMH tipo 1, HLA-E es el ligando para los receptores heterodímeros NKG2A/CD94. Los receptores de ligandos de la familia del factor de necrosis tumoral se expresan en la superficie de las células NK. La unión de los ligandos y receptores del factor de necrosis tumoral puede inducir de manera eficiente la muerte celular. Las células NK activadas por el ligando LIGHT, producen IFN- γ , que promueve la expansión y diferenciación de células T. Los tumores cubiertos con anticuerpos contra moléculas de superficie celular pueden ser reconocidos directamente por las células del sistema inmune innato mediante los receptores Fc (FcR), los receptores para inmunoglobulinas. Los FcR para IgG (Fc γ R) incluyen dos tipos funcionales: activadores e inhibidores. Los tumores marcados con anticuerpos pueden ser eliminados por células NK o macrófagos al activar el Fc γ R, llamado ADCC (por sus siglas del inglés *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).²²

MACRÓFAGOS

Las células apoptóticas tumorales pueden ser eficientemente eliminadas por macrófagos para evitar autoinmunidad. Estas células tumorales expresan moléculas en su superficie para el reconocimiento y la fagocitosis por macrófagos. Dichas señales incluyen la fosfatidilserina lipídica (PS), la lipoproteína de baja densidad oxi-

dada (oxLDL) y la proteína calreticulina multifuncional (CRT). Estas moléculas son traslocadas y redistribuidas para exponerse en la superficie de las células tumorales durante la apoptosis. Bajo condiciones normales, la interacción entre las células tumorales apoptóticas y los macrófagos lleva a una tolerancia inmune sin provocar aumento significativo de las citocinas proinflamatorias. Contrario a las células NK, los macrófagos expresan tanto Fc γ R activadores e inhibitorios simultáneamente. Los Fc γ R activadores estimulan la citotoxicidad de las células tumorales. Por otro lado, específicamente el Fc γ RIIB es el único receptor responsable de los efectos inhibitorios en macrófagos, incluyendo la inhibición de la fagocitosis, disminución de la liberación de citocinas, de la producción de superóxido y el bloqueo de vía de los receptores *Toll-like* tipo 4. En el ambiente del tumor, los macrófagos se consideran los mayores contribuidores de la inflamación crónica, que promueve el crecimiento tumoral.²²

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son probablemente las células presentadoras de antígeno más potentes y el vínculo entre los sistemas inmunes adaptativo e innato. Las células de Langerhans secretan IL-15 e inducen la actividad de las células T CD4+ y CD8+. En cuanto a la interacción directa con las células cancerígenas, las células dendríticas fagocitan células apoptóticas vía integrina $\alpha\beta 5$ y receptores CD36. El marcador de células apoptóticas PS puede ser capturado por el receptor TAM, que promueve la fagocitosis de las células apoptóticas e inhibe la inflamación. El complejo integrina $\alpha\beta 3$ puede atrapar a las células cancerígenas apoptóticas. Similar a los macrófagos, la fagocitosis de estas células puede provocar tolerancia inmune. Las células dendríticas también expresan Fc γ R activadores e inhibidores.²²

POLIMORFONUCLEARES Y MASTOCITOS

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y mastocitos pueden tener un papel significativo en la tumorigénesis y metástasis. En los neutrófilos, los Fc γ R activadores inducen la liberación de citocinas y quimioatrayentes, que promueven el reclutamiento y la activación de células dendríticas y macrófagos en el ambiente tumoral. La activación de los receptores Fc γ RIIB inhibidores en los neutrófilos disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno, que son citotóxicas contra los tumores. En los mastocitos, la estimulación de los receptores Fc γ RIIB puede disminuir la liberación de moléculas granulares mediadas por IgE, IL-4 e histamina, lo que desencadena una respuesta inflamatoria en el ambiente tumoral.²²

RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO AL CÁNCER

Las células tumorales expresan antígenos (TAA por sus siglas en inglés *tumor associated antigens*) que pueden ser reconocidos por las células T a través de sus receptores (TCR por sus siglas en inglés *T cell receptors*) en el contexto del CMH-1 y CMH-2 en la superficie de células tumorales o de las células presentadoras de antígenos.⁴

Los TAA pueden ser procesados por vía endógena o exógena. En la vía endógena, las células tumorales degradan continuamente a las proteínas intracelulares en fragmentos de péptidos que son ligados al CMH-1 y transportados a la superficie celular para la presentación a las células T CD8+ citotóxicas. En la vía exógena, las células presentadoras de antígenos profesionales toman proteínas intracelulares, que han sido liberadas por células dañadas, para unirlos al CMH y formar complejos en la superficie celular, que son presentadas a las células T CD4+ colaboradoras. Alternativamente, las células presentadoras de antígenos pueden procesar las proteínas tumorales saturando las respuestas del CMH-1 y CMH-2 vía endógena, dando lugar a anticuerpos específicos.⁴

Las células del sistema inmune adaptivo, como los linfocitos B, linfocitos CD4+ colaboradores y linfocitos T CD8+ citotóxicos, se distinguen de los leucocitos innatos por la expresión de diversos receptores específicos para cada antígeno.⁴

Los complejos de CMH-2/péptido expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos y presentadas a las células T CD4+ colaboradoras vírgenes, permiten la transformación y maduración de Th1, Th2, Th17 y Treg, que promueven la hipersensibilidad tardía, la producción de anticuerpos mediante la interacción con linfocitos B, la inflamación o la inmunosupresión. Las células T CD8+ citotóxicas reconocen el complejo CMH-1/péptido expresado en las células tumorales, produciendo su lisis y apoptosis.⁴

INFLAMACIÓN PROMOTORA DE TUMORES E INMUNOEDICIÓN

Los procesos inflamatorios habitualmente tienen la función de mantener la homeostasia tisular en respuesta a estresores como infecciones o daño tisular. Existe una estrecha relación entre la inflamación y la generación de tumores. En el siglo XIX, Rudolf Virchow fue el primero en postular la relación entre la inflamación y el cáncer al observar infiltración leucocitaria en tumores. La inflamación aguda usualmente lleva a respuestas inmunológicas adaptativas que suelen proteger contra patógenos o el cáncer. Por el otro lado, la inflamación crónica contribuye a la tumorigénesis en todas sus etapas: a la

Cuadro I. Función de las células inmunes y su actividad anti- y protumoral.

Tipo de célula inmune	Actividad protumoral	Actividad antitumoral
Macrófagos	Inmunosupresión, promueve angiogénesis, invasión y metástasis	Produce IL-2 y óxido nítrico
Células dendríticas	Inmunosupresión y vasculogénesis	Producción de IL-12 e IFN tipo 1
Células supresoras de origen mieloide	Supresión de las células antitumor CD8+, expansión de la población de las células T reguladoras, inducción de la anergia de las células NK	Activación de las células NK
Neutrófilos	Producción de citocinas	Citotoxicidad mediada por el ligando Fas
Células NK	Supresión de la actividad de las células dendríticas	Producción de IFN- γ , citotoxicidad directa contra el tumor
Células $\gamma\delta$	Supresión de la inmunidad de las células T y de la función de las células dendríticas	Producción de IFN- γ , citotoxicidad directa contra el tumor
Células Th1		Producción de citocinas, inmunidad de las células T CD8+
Células Th2	Producción de citocinas	Asiste en la eliminación de tumores mediada por eosinófilos
Células Th17	Producción de citocinas	Producción de citocinas, activación de los linfocitos T citotóxicos
Células T reguladoras	Inmunosupresión	Supresión de la inflamación promotora de tumores
Células CD8+	Producción de citocinas	Producción de IFN- γ , citotoxicidad directa contra tumores
Células B	Promoción de la metástasis y promueve el ambiente favorecedor de la formación de tumores	Asiste en la inmunidad de las células CD4+ y CD8+

Tomado de: Chow MT et al. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012; 22 (1): 23-32.

inducción mediante la generación de un estrés genotóxico, al crecimiento induciendo la proliferación celular y a la progresión promoviendo la angiogénesis e invasión tisular. Actualmente, se sabe que la inflamación crónica es responsable del microambiente favorable para la tumorigénesis. Sin embargo, existe abundante evidencia del desarrollo de una inmunidad antitumoral que puede proteger al hospedero del desarrollo de tumores.^{2,23,24}

La inmunomodulación y la inflamación crónica promotora del crecimiento de tumores pueden coexistir en el microambiente tumoral. Algunas citocinas tienen efectos oncogénicos y al mismo tiempo promueven la inmunidad antitumoral. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante (TGF) ejerce un efecto supresor sobre células tumorales o el microambiente local para inhibir el crecimiento tumoral en etapas pre-malignas. Una vez que el tumor logra vencer los efectos supresores, el mismo factor de crecimiento transformante contribuye a su progresión, invasión y metástasis. Muchas células del sistema inmune son potencialmente bifuncionales en relación al crecimiento tumoral (*Cuadro I*).^{2,25}

El resultado final de la inflamación asociada a tumores depende de la dominancia de los factores oncogénicos o de los factores antitumorales. La terapia contra el cáncer puede desencadenar una reacción inflamatoria importante. La radioterapia y algunas quimioterapias causan la muerte de células tumorales, que a su vez lleva a una respuesta inflamatoria sistémica capaz de estimular la presentación de antígenos tumorales. Algunas

citocinas tienen roles opuestos en la inflamación asociada a tumores y la inflamación inducida por la terapia.^{2,26}

SEÑALES DE PELIGRO Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra infecciones y daño tisular, reconociendo patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a daño (DAMP).^{2,22,27}

Evidencia científica reciente indica que el ADN derivado del tumor representa el patrón molecular asociado a daño (DAMP) con mayor capacidad para inducir una respuesta inmunológica antitumoral por parte del hospedero. El ADN derivado del tumor es captado por la vía del estimulador del gen interferón (STING), que a su vez promueve la producción de interferón tipo I (IFN-I). Hallazgos clínicamente relevantes sobre las vías de señalización involucradas en el reconocimiento de tumores ofrecen la oportunidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer.²¹

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como el *toll Like receptor* TLR y el *NOD-like receptor* NLR son los componentes clave del sistema inmune innato, ya que reconocen los PAMP y DAMP y generan la respuesta inmune subsecuente. La retroalimentación entre TLR y NLR es crucial para montar una respuesta inflamatoria. Una función deficiente de los TLR o NLR puede ocasionar una respuesta inflamatoria alterada.^{2,22,27}

TOLL LIKE RECEPTORS (TLR)

Los TLR son una familia de proteínas transmembrana con un dominio extracelular rico en leucina y una cola citoplasmática principalmente compuesta por el dominio del receptor Toll interleucina-1. En el ser humano existen al menos 13 distintos TLR.²

Existe una gama de ligandos exógenos y endógenos para los TLR. Una gran cantidad de productos endógenos como las proteínas de choque de calor, grupo de alta movilidad B1 (HMGB1), cristales de ácido úrico, fibronectina, ácido hialurónico y RNA mensajero pueden activar a los TLR. Los TLR son activados mediante la unión de un ligando, llevando al reclutamiento de una o varias proteínas adaptadoras para iniciar una cascada de señalización específica. De esta forma los TLR pueden adaptar respuestas inmunes de acuerdo al ligando específico. Los TLR tienen diversas funciones: defensa del hospedero contra infecciones microbianas, apoptosis, reparación y regeneración tisular y la regulación de las respuestas inmunes mediadas por células T y B.^{2,22}

Los TLR tienen un rol dual en el desarrollo del cáncer. Ciertos polimorfismos genéticos de los TLR se han asociado a un mayor riesgo de cáncer. Variantes de TLR4 se relacionan a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata y cáncer gástrico inducido por *Helicobacter pylori*. Además, polimorfismos de un único nucleótido en TLR1, TLR6 y TLR10 alteran la susceptibilidad al cáncer de próstata. Los TLR de las células inmunes, también pueden ser expresados en células tumorales. La activación de TLR en células tumorales puede ser benéfica o nociva para el hospedero. Asimismo, los TLR influyen en la eficacia de la quimio- y radioterapia.^{2,22}

INFLAMOSOMAS

Algunos NLR pueden percibir señales de peligro y formar complejos citoplásmicos llamados inflamosomas. Ante señales de peligro, los NLR pueden interactuar con la proteína asociada a apoptosis similar a speck (ASC) para formar un inflamosoma. El inflamosoma es el principal complejo de activación de la caspasa-1, pudiendo así mediar la maduración y secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18. Inflamosomas mutados pueden causar una producción y secreción incrementada de IL-1 β , que puede resultar nociva en múltiples enfermedades. El NLRP3 es el inflamosoma mejor caracterizado. La expresión de NLRP3 se ha detectado casi exclusivamente en células que expresan el marcador mielóide CD11b, como neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas convencionales. El silicio y el asbesto pueden inducir el NLRP3, llevando a una severa inflamación en el pulmón que propicia un ambiente favorable para el desarrollo de tumores.^{2,22}

INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Los avances en la inmunología básica y biología tumoral que explican los mecanismos de interacción entre el sistema inmunológico y las células tumorales han permitido el desarrollo de diversas inmunoterapias contra el cáncer con resultados prometedores.²⁸

La inmunidad y la respuesta anticáncer están influenciadas por el tipo de tumor, el hospedero y los factores ambientales. Los estudios clínicos han mostrado que estos factores se pueden agrupar en perfiles inmunes, que predicen la respuesta a la inmunoterapia.²⁹

Los anticuerpos monoclonales son agentes inmunoterapéuticos bien establecidos que atacan directamente a antígenos específicos expresados por células tumorales. El trastuzumab y el rituximab han mostrado su eficacia contra el cáncer de mama y el linfoma de células B respectivamente. Aunque su mecanismo antitumoral directo es responsable de remisiones transitorias, las tasas de curación que han logrado son muy bajas. El potencial de los anticuerpos monoclonales se ve limitado por su administración en un curso avanzado de la enfermedad, cuando el sistema inmunológico del hospedero ya se encuentra importantemente deprimido.^{1,30}

La transferencia de células T puede generar un efecto más prolongado que los anticuerpos; sin embargo, mientras la respuesta de memoria se limite a una reducida cantidad de líneas clonales las células tumorales con antígenos negativos podrán escapar. El beneficio de las vacunas contra el cáncer se ve limitada por la presencia de numerosas células T reguladoras y de células supresoras de origen mielóide (MDSC), que ejercen una función inmunodepresora. De este modo, se elude la maduración de células presentadoras de antígenos y la activación de células T. La falla de algunas inmunoterapias se está atribuyendo a su incapacidad de activar el sistema inmunológico.^{1,31}

Para el desarrollo de nuevas inmunoterapias se debería tratar de utilizar agentes dirigidos contra el cáncer de forma directa en combinación con agentes que ataquen el sistema inmune en el microambiente tumoral mediante citocinas, supresores de células T reguladoras y MDSC o a través de anticuerpos que modulen la actividad de las células T. Otra alternativa consiste en la utilización de la inmunoterapia para prevenir el cáncer en personas con alto riesgo. Debido a que el microambiente de lesiones premalignas se encuentra menos desarrollado, debería de ser más fácil lograr la eliminación de células tumorales.¹

El conocimiento actual de las interacciones entre el sistema inmunológico y el cáncer sugiere que la inmunoterapia adecuada, administrada en la fase apropiada de la progresión tumoral tiene el potencial de modificar la respuesta inmune en el microambiente tumoral de un efecto protumoral a un efecto antitumoral.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23 (8): 6-9.
2. Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22 (1): 23-32.
3. Berraondo P, Minute L, Ajona D, Corrales L, Melero I, Pio R. Innate immune mediators in cancer: between defense and resistance. *Immunol Rev*. 2016; 274 (1): 290-306.
4. Hwang J et al. Las respuestas inmunológicas al cáncer. In: Méndez LJ, Tsokos GC, Escobar-Gutiérrez A, editors. *Inmunología IV: aplicaciones clínicas en salud y enfermedad*. Care Press. 2016. p. 861-891.
5. Dighe AS, Richards E, Old LJ, Schreiber RD. Enhanced *in vivo* growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN-g receptors. *Immunity*. 1994; 1 (6): 447-456.
6. Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ et al. Demonstration of an interferon- γ -dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (13): 7556-7561.
7. Van den Broek ME, Kågi D, Ossendorp F, Toes R, Vamvakas S, Lutz WK et al. Decreased tumor surveillance in perforin deficient mice. *J Exp Med*. 1996; 184 (5): 1781-1790.
8. Bolitho P, Street SE, Westwood JA, Edelman W, Macgregor D, Waring P et al. Perforin-mediated suppression of B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (8): 2723-2728.
9. Street S, Cretney E, Smyth MJ. Perforin and interferon- γ activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*. 2001; 97: 192-197.
10. Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, Lewis JM, Glusac E, Filler R et al. Regulation of cutaneous malignancy by gd T cells. *Science*. 2001; 294 (5542): 605-609.
11. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002; 3 (11): 991-998.
12. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ et al. IFN and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001; 410 (6832): 1107-1111.
13. Browning MJ, Bodmer WF. MHC antigens and cancer: implications for T-cell surveillance. *Curr Opin Immunol*. 1992; 4 (5): 613-618
14. Reed JC. Mechanisms of apoptosis avoidance in cancer. *Curr Opin Oncol*. 1999; 11: 68-75.
15. Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. *Semin Cancer Biol*. 2006; 16 (1): 38-52.
16. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol*. 2009; 182 (8): 4499-4506.
17. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4 (11) 11-22.
18. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646-674.
19. Chang MH. Cancer prevention by vaccination against hepatitis B. *Recent Results Cancer Res*. 2009; 181: 85-94.
20. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn A, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvas in situ neoplasia. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1838-1847.
21. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. Innate immune recognition of cancer. *Annu Rev Immunol*. 2015; 33: 445-474.
22. Yanan L, Gang Z. Cancer and innate immune system interactions: translational potentials for cancer immunotherapy. *J Immunother*. 2012; 35 (4): 299-308.
23. Grievnikov SI, Gretchen FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*. 2010; 140 (6): 883-899.
24. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428-435.
25. Swann JB, Vesely MD, Silva A, Sharkey J, Akira S, Schreiber RD et al. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoeediting during primary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (2): 652-656.
26. Mattarollo SR, Loi S, Duret H, Ma Y, Zitvogel L, Smyth MJ. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors. *Cancer Res*. 2011; 71 (14): 4809-4820.
27. Cui J, Chen Y, Wang HY, Wang RF. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Human Vacc Immunother*. 2014; 10 (11): 3270-3285.
28. Bremers AJ, Parmiani G. Immunology and immunotherapy of human cancer: present concepts and clinical developments. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000; 34 (1): 1-25.
29. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541 (7637): 321-330.
30. Finn O. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358 (25): 2704-2715.
31. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of IdO. *Nat Med*. 2011; 17 (9): 1094-1100.

Dirección para correspondencia
 Perla María Jacobo Velázquez
 Feldstr. 1,
 84503, Altötting, Alemania.
 E-mail: perla.jacobo@hotmail.com