

Inmunoterapia: el sistema inmunitario en la batalla contra el cáncer

Leonardo Daniel **Álvarez Coronel**
Nohemí **Salinas-Jazmín**

¿Alguna vez te has preguntado por qué aún no se ha logrado erradicar el cáncer? Para empezar, cuando hablamos de cáncer no nos referimos a una sola enfermedad, sino a un conjunto de ellas. Las células cancerosas, que surgen de la transformación de células normales, adquieren la capacidad de crecer y dividirse a una velocidad mayor que la de las células normales. Estas células transformadas pueden invadir otros tejidos, crear nuevos vasos sanguíneos para obtener nutrientes y desarrollar mecanismos que evaden a las células de nuestro sistema inmunitario. En este artículo exploraremos cómo el sistema inmunitario se activa para identificar y destruir células cancerosas, de qué manera las células tumorales logran escapar de estos mecanismos y cómo estos conocimientos han permitido desarrollar nuevas terapias contra el cáncer.

¿CUÁLES SON LAS TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER?

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el cáncer ocupa el tercer lugar en mortalidad, y su incidencia ha aumentado considerablemente en la última década. Según el Consenso Mexicano sobre

Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, los tratamientos para combatir esta enfermedad no son completamente eficaces (Cárdenas-Sánchez, 2021). Por ejemplo:

La cirugía es una estrategia que permite extraer el tejido afectado. No obstante, en ocasiones pueden quedar células cancerosas remanentes que resultan indetectables, y basta una sola célula para que la enfermedad vuelva a desarrollarse.

- La quimioterapia tiene como pilar el uso de medicamentos citotóxicos para eliminar las células cancerosas. Sin embargo, muchos de ellos también afectan a las células sanas, causando reacciones adversas o efectos secundarios. Además, con el tiempo, las células cancerosas pueden desarrollar mecanismos para resistir el efecto de estos medicamentos.
- Ante este panorama, se han explorado nuevas estrategias para tratar de atacar al cáncer. Dichas estrategias aprovechan el conocimiento que se tiene sobre la expresión de antígenos tumorales y los mecanismos de evasión de la respuesta inmune que desarrollan las células cancerosas. Los antígenos tumorales son moléculas que resultan de los cambios (mutaciones) en el material genético (el ADN) de las células normales al transformarse en células tumorales.

EL SISTEMA INMUNITARIO ES CAPAZ DE RECONOCER A LAS CÉLULAS CANCEROSAS

La teoría de la edición inmunológica propone que las células tumorales y las células del sistema inmunitario tienen una primera batalla –la inmunovigilancia–, en donde se activan respuestas por parte de las células del sistema inmunitario destinadas a identificar y eliminar células cancerosas (Velázquez *et al.*, 2017). Este proceso comienza cuando las células dendríticas, una población celular del sistema inmunitario, reconocen antígenos tumorales presentes en la superficie de las células cancerosas (Figura 1A).

Posteriormente, las células dendríticas llevan a cabo un proceso conocido como fagocitosis (Figura 1B), que consiste en “comerse” a las células cancerosas con el objetivo de procesar el antígeno tumoral y comunicar a otras células inmunitarias sobre la amenaza. Una vez procesados los antígenos tumorales, las células dendríticas viajan a los nódulos linfáticos (sitios especializados localizados en diversos lugares de nuestro cuerpo). Allí ocurrirá el siguiente paso de la respuesta inmune: la presentación del antígeno a los linfocitos T (de León y Pareja, 2018).

Los linfocitos T son células que se originan en la médula ósea, ubicada en los huesos; de ahí viajan al timo, donde son entrenados mediante un proceso llamado maduración. Durante esta etapa, desarrollan el receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés), una proteína que les permite reconocer antígenos tumorales. En su primer entrenamiento, la selección positiva, aprenden a identificar las células propias del cuerpo. En el segundo, la selección negativa, aquellos linfocitos que atacan células propias son eliminados para prevenir enfermedades autoinmunes. Una vez maduros, los linfocitos T se trasladan a los nódulos linfáticos, donde permanecen en estado de reposo, “dormidos”, a la espera de ser activados por las células dendríticas. Para lograr esta activación, las células dendríticas deben entregar dos mensajes. El primer mensaje consiste en indicar que el antígeno tumoral reconocido por el TCR ha sido detectado. El segundo mensaje señala que deben activarse para eliminar a las células que expresan el antígeno tumoral (Figura 1C). En este segundo mensaje participan proteínas conocidas como puntos de control inmunitario estimuladores, que actúan como interruptores que “activan” la respuesta inmune (Arafat, 2024).

¿QUÉ SON LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO Y POR QUÉ SON TAN IMPORTANTES?

Para empezar, se llaman puntos de control inmunitario porque se encargan de regular la respuesta que desarrollan los linfocitos T. Cuando estos deben eliminar células cancerosas, reciben mensajes de

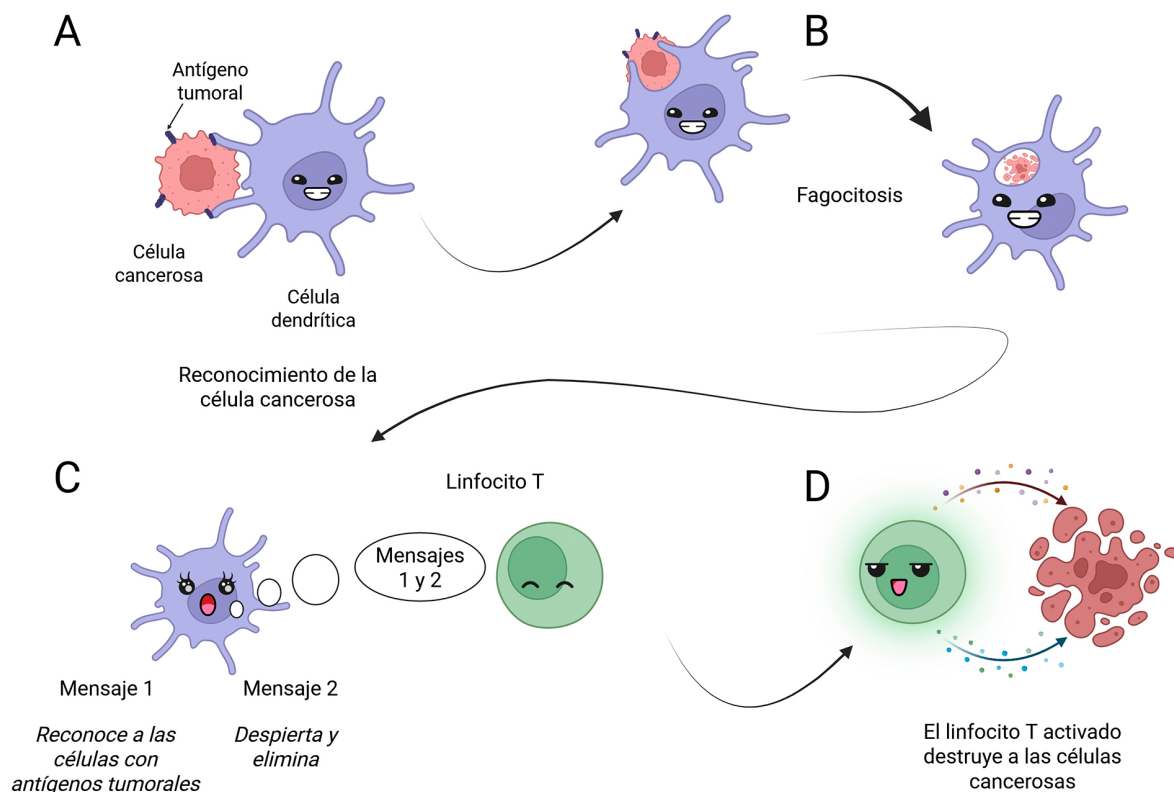


Figura 1. Desarrollo de la respuesta inmunitaria antitumoral. Las células dendríticas son capaces de reconocer la expresión de los antígenos tumorales en las células cancerosas (A), posteriormente las fagocitan (B) y les entregan dos mensajes (1 y 2) a los linfocitos T (C), lo que permite al linfocito T activarse para eliminar a las células tumorales (D). Mensaje 1: Reconoce a las células con antígenos tumorales. Mensaje 2: Despierta y elimina. Imagen creada con BioRender.

activación a través de puntos de control estimuladores. En ausencia de amenaza, otras proteínas a cargo de los puntos de control inhibidores los mantienen en reposo.

El equilibrio entre estos dos mensajes es fundamental: si no hay mensaje estimulador, el linfocito T no se activa y no ataca a las células tumorales; si falta el mensaje inhibidor, el linfocito T puede permanecer activo y dañar células sanas (Arafat, 2024).

Una vez que la célula dendrítica transmitió los dos mensajes a los linfocitos T, estos desarrollan una serie de mecanismos que les permiten reconocer directamente los antígenos de las células cancerosas y ejercer una respuesta efectora para eliminarlas (Figura 1D).

En este escenario, las células T logran eliminar las células cancerosas; sin embargo, como se mencionó previamente, una de las características principales de las células cancerosas es que se dividen sin control. Por ello, con el tiempo, algunas células tumorales logran resistir el ataque del sistema inmunitario y

otras nuevas pueden surgir y escapar de la inmunovigilancia, lo que lleva a la segunda fase de la edición inmunológica: la fase de equilibrio.

¿NUESTRO PROPIO SISTEMA INMUNITARIO FOMENTA LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER?

Pero si nuestro sistema inmunitario logró mantener en equilibrio al cáncer, ¿por qué este progresa? Esta cuestión es muy interesante y, hasta cierto punto, contradictoria. Las células del sistema inmunitario reconocieron y eliminaron únicamente a las células cancerosas que expresan en grandes cantidades antígenos tumorales. Sin embargo, algunas células cancerosas pueden no expresarlos o hacerlo en niveles muy bajos, lo que les permite escapar de la respuesta inmune. Estas células cancerosas proliferan y rompen con el equilibrio que existía. Ahora inicia una nueva etapa de la edición inmunológica:

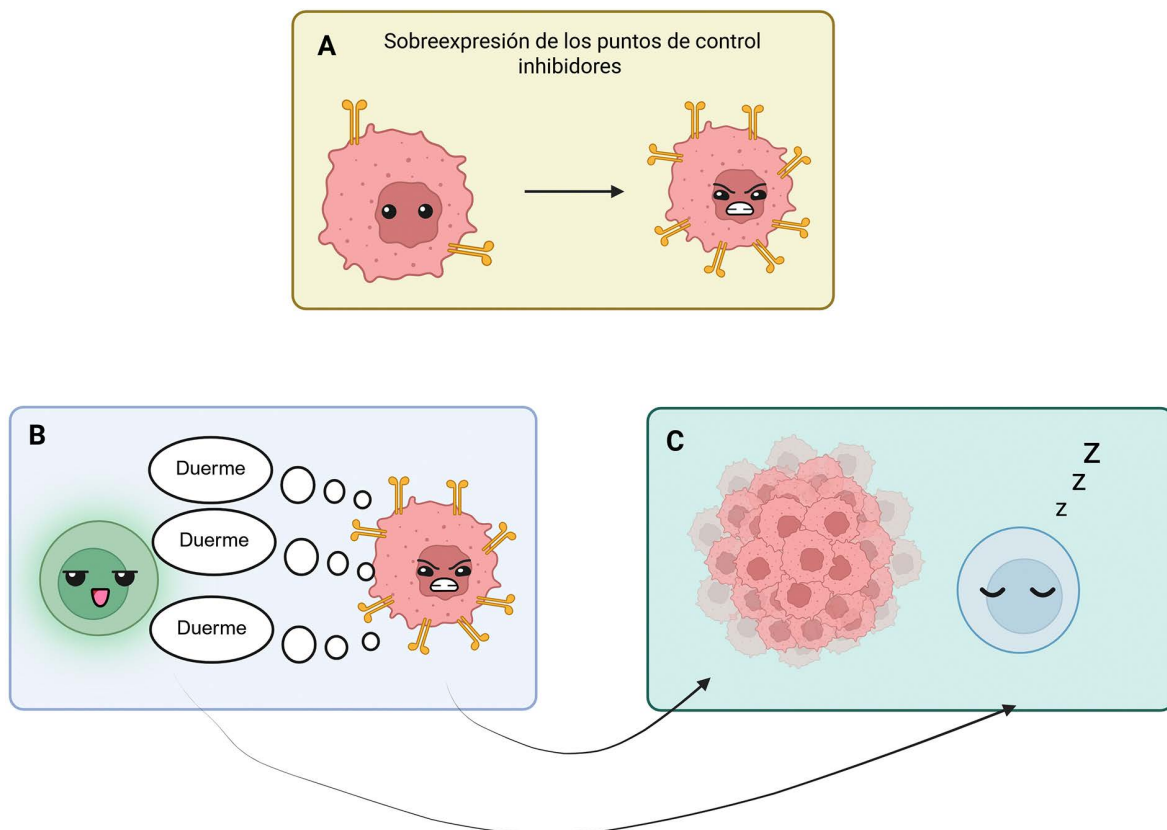


Figura 2. Los puntos de control inhibitorio duermen a los linfocitos T. Las células cancerosas para evadir la respuesta inmunitaria expresan muchas proteínas de control inhibitorio (A). El aumento en la expresión de las proteínas de puntos de control inhibitorio provoca que los linfocitos T activados se “apaguen” (B). Al recibir estos mensajes, los linfocitos T ya no realizan sus funciones efectoras, lo cual es aprovechado por las células cancerosas para multiplicarse (C). Imagen creada con BioRender.

el escape, donde las células cancerosas adquieren más habilidades que les permiten evadir la respuesta del sistema inmunitario (Velázquez *et al.*, 2017). Entonces, irónicamente, el mismo sistema inmunitario se encargó de seleccionar, de manera indirecta, a las células cancerosas con las mejores capacidades para evadir los mecanismos de la respuesta inmune.

LOS PUNTOS DE CONTROL INHIBIDORES PUEDEN PROTEGER A LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Entre los mecanismos que las células cancerosas desarrollan de manera ingeniosa para evadir la respuesta inmune se encuentra el aumento en la expresión de puntos de control inmunitarios inhibitorios en su superficie (Figura 2A). Esto permite entregar a los linfocitos T muchos mensajes para que se duerman, por lo que, a pesar de haberse activado con

los mensajes de la célula dendrítica, el linfocito T termina durmiendo cuando se enfrenta a una célula cancerosa que sobreexpresa los puntos de control inmunitario inhibitorios (Figura 2B). De esta forma, las células cancerosas pueden crecer sin control, ya que no hay linfocitos T activos que las eliminen (Figura 2C) (Arafat, 2024).

LOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL MANTIENEN DESPIERTO AL SISTEMA INMUNITARIO

El conocimiento de estos mecanismos de evasión de la respuesta inmune ha permitido el desarrollo de medicamentos que funcionan como “barreras”, impidiendo que las proteínas de los puntos de control inhibitorio envíen los mensajes para que se duerman los linfocitos T. Estos medicamentos se conocen como inhibidores de los puntos de control inmunitario, y gracias a su descubrimiento, James Allison y Tasuku Honjo ganaron el Premio Nobel de Medicina en 2018.

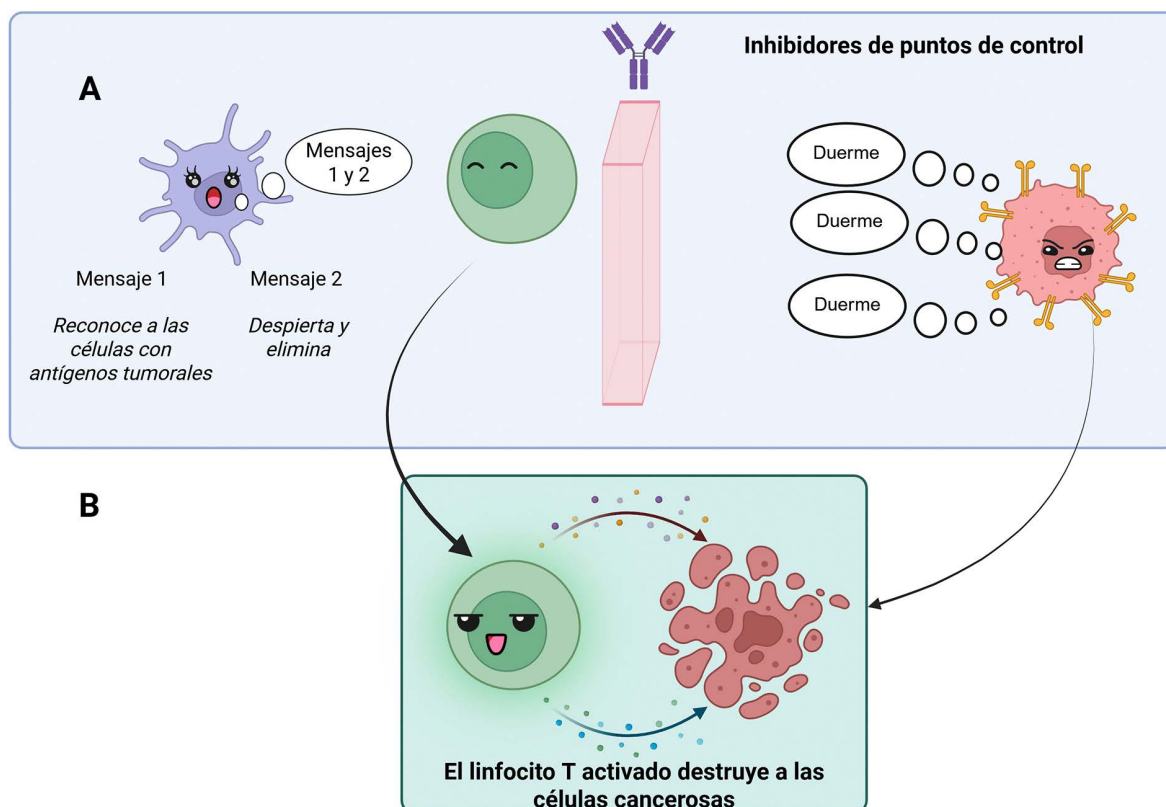


Figura 3. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario permiten que nuestro sistema inmunitario esté despierto. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (anticuerpos terapéuticos) actúan como barrera para impedir que los linfocitos T se duerman como consecuencia de los mensajes de los puntos de control inhibidores expresados por las células tumorales (A). Se favorece que los linfocitos T reciban los mensajes de las células dendríticas, se activen y eliminen a las células cancerosas (B). Imagen creada con BioRender.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario disponibles son anticuerpos (proteínas con una estructura característica en forma de “Y”). Al unirse a los puntos de control inhibitorios, actúan como una barrera que evita que los linfocitos T reciban los mensajes de las células cancerosas que los inducen a dormir (Figura 3A). Al evitar que los mensajes emitidos por las células cancerosas, a través de los puntos de control inhibitorios, lleguen a los linfocitos T (Figura 3A), se permite que los linfocitos T se activen y eliminen a las células cancerosas (Figura 3B) (Arafat, 2024).

CONOCIMIENTO ACTUAL DE LOS INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL

Desde que se aprobó el primer inhibidor de punto de control inmunitario en 2011 hasta enero de 2024, la agencia reguladora de los Estados Unidos de América, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), ha aprobado únicamente 11 inhibidores de los

puntos de control, cada uno con indicaciones para diferentes tipos de cáncer. El primer inhibidor de punto de control fue ipilimumab, utilizado para tratar el melanoma, un tipo de cáncer de piel (Hadfield *et al.*, 2024).

A pesar de que el primer inhibidor de punto de control inmunitario se aprobó en 2011, las bases para su desarrollo comenzaron desde 1983, cuando el equipo de James Allison identificó a la proteína conocida como receptor de antígeno de células T. Más tarde, en 1987, se descubrió la primera proteína de punto de control inhibitoria, conocida como Antígeno-4 asociado a Linfocitos T Citotóxicos (CTLA-4) (Korman *et al.*, 2022).

Actualmente se conocen más de diez puntos de control inmunitario; sin embargo, solo se han aprobado inhibidores de puntos de control inmunitario contra CTLA-4 y contra el eje de la Proteína de Muerte Celular 1/Ligando 1 de la Proteína de Muerte Celular, mejor

conocido como el eje PD-1/PD-L1. Aunque se inició el bloqueo de los puntos de control dirigiéndose a CTLA-4 con ipilimumab, el mayor desarrollo de estos medicamentos se ha centrado en el eje PD-1/PD-L1. Sorprendentemente, se han aprobado 8 anticuerpos contra este eje. En el mercado existen 5 anticuerpos dirigidos contra PD-1: pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, dostarlimab y tislelizumab; mientras que para PD-L1 existen tres anticuerpos: atezolizumab, avelumab y durvalumab (Hadfield *et al.*, 2024).

Aunque en México se encuentran aprobados los inhibidores de punto de control inmunitario, no hay datos estadísticos disponibles sobre su impacto terapéutico. Sin embargo, para tener una idea del avance de estos medicamentos, según datos publicados en Estados Unidos, el dinero destinado a su uso y la cantidad de personas recetadas con inhibidores de punto de control han aumentado exponencialmente en la última década. Entre 2011 y 2021, los gastos por el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario aumentaron de 2.8 millones de dólares a 4.1 mil millones de dólares. La cantidad de personas recetadas en 2011 pasó de 94 a 462,049 recetas en 2021 con seis inhibidores de puntos de control. El gasto promedio por receta, o precio promedio de los medicamentos, disminuyó un 70%, de \$29,795.88 en 2011 a \$8,914.69 en 2021, lo que representa un gran avance en el campo de los inhibidores de puntos de control inmunitario (Shin *et al.*, 2023).

¿A QUÉ DESAFÍOS SE ENFRENTAN LOS INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO?

A pesar de que los inhibidores de puntos de control han resultado una estrategia novedosa para combatir el cáncer, existen diferentes inconvenientes en estos medicamentos, como (Sasikumar y Ramachandra, 2022):

1. Baja tasa de respuesta: solo entre el 20 % y el 40 % de los pacientes responden a estas terapias.
2. Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, provocados principalmente por la desregulación de su equilibrio.

3. Accesibilidad limitada a las células tumorales debido al gran tamaño de los anticuerpos.
4. Compleja logística de distribución, al igual que otras terapias biológicas (como insulina, somatropina, eritropoyetina, sueros, entre otros), se requiere transporte y almacenamiento en cadena de frío debido a su naturaleza termolábil.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario surgieron como una estrategia terapéutica novedosa que mantiene despierto a nuestro sistema inmunitario, permitiendo expandir la visión terapéutica que se tenía para combatir al cáncer. Ya no solo se consideran tratamientos convencionales, como la cirugía y la quimioterapia, como únicas opciones para tratar a los pacientes con cáncer. En la actualidad, los tratamientos que fortalecen y mantienen despierto a nuestro sistema inmunitario están tomando relevancia, pero todavía hay un largo camino que recorrer y explorar en beneficio de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la UNAM (Clave IA204323) y a SECIHTI (CF-2023-I-92). L.D.A.C. es estudiante de maestría del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM y es apoyado por SECIHTI (CVU 1314913).

R E F E R E N C I A S

- Arafat HM (2024). A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *International Immunopharmacology* 143 (Pt 2):113365.
- Cárdenas-Sánchez J (2021). Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología* 20 (Supl. 2):1-105.
- De León J y Pareja A (2018). Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico (Lima)* 18(3):80-89.
- Hadfield MJ, Benjamin DJ, Krell J *et al.* (2024). The evolving posology and administration of immune checkpoint inhibitors: subcutaneous formulations. *Trends in Cancer* 10(7):579-583.
- Korman AJ, Garrett-Thomson SC and Lonberg N (2022). The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nature Reviews Drug Discovery* 21(7):509-528.



© Miguel Ángel Andrade. De la serie *Ofrenda Izta Andrade*.

Sasikumar PG and Ramachandra M (2022). Small Molecule Agents Targeting PD-1 Checkpoint Pathway for Cancer Immunotherapy: Mechanisms of Action and Other Considerations for Their Advanced Development. *Frontiers in Immunology* 13:752065.

Shin YE, Kumar A and Guo JJ (2023). Spending, Utilization, and Price Trends for Immune Checkpoint Inhibitors in US Medicaid Programs: An Empirical Analysis from 2011 to 2021. *Clinical Drug Investigation* 43(4):289-298.

Velázquez PMJ, Huerta J and Cravioto P (2017). Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 26(2):56-63.

Leonardo Daniel Álvarez Coronel
Nohemí Salinas-Jazmín
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
nohemysj@unam.mx

