

# La oncología se encuentra con la inmunología: La conexión cáncer – sistema inmune

## INTRODUCCIÓN

Los avances en inmunología han aumentado nuestra comprensión sobre el vasto poder del sistema inmune y su relevancia para el cáncer. Para ayudarnos a crear un entendimiento crítico, hemos preparado una guía de preguntas frecuentes sobre el cáncer, el sistema inmune y su capacidad antitumoral, así como los mecanismos que los tumores pueden usar para evadir la respuesta inmune del cuerpo.

### **PREGUNTA 1. ¿Por qué la inmunología es un tema importante en la investigación oncológica?**

El aumento de evidencia preclínica y clínica indica que estos dos campos (inmunología y oncología) convergen. Las nuevas investigaciones señalan que nuestro sistema inmune pudiera ser un importante aliado en la lucha contra el cáncer. La respuesta inmune del cuerpo puede detectar y destruir las células tumorales y proteger contra la metástasis a través de los linfocitos T activados y otros mecanismos.<sup>1,2</sup>

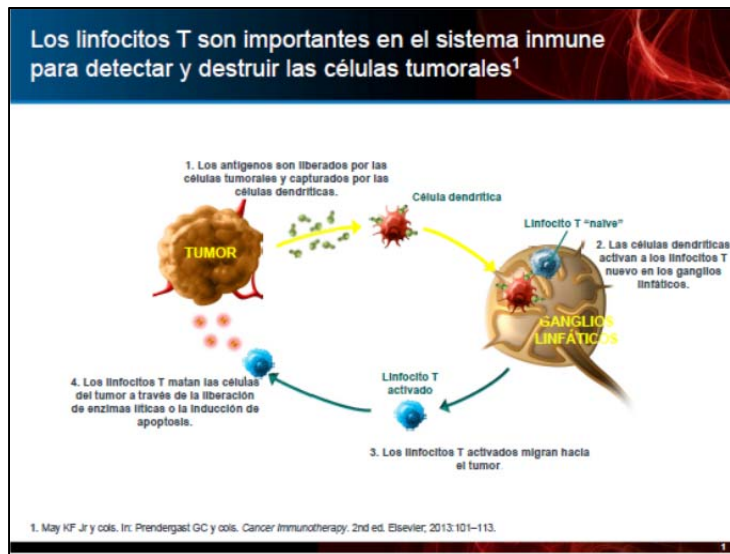
El papel potencial del sistema inmune como defensa contra el cáncer ha sido presentado como hipótesis en estudios poblacionales en pacientes con sistemas inmunes inhabilitados tales como en los casos de infección por virus de inmunodeficiencia humana<sup>3</sup> y en pacientes con trasplantes bajo terapias de inmunosupresión a largo plazo, quienes presentan un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer.<sup>4</sup>

### **PREGUNTA 2. Si después de todo, las células tumorales no son patógenos infecciosos. ¿Cómo es que el sistema inmune los detecta y destruye?**

La clave de la capacidad de los tumores de evitar la respuesta inmune es que, al igual que los patógenos infecciosos, las células cancerígenas expresan múltiples antígenos que no se expresan en el tejido normal. Por lo tanto, algunas células tumorales pueden detectarse y discriminarse del tejido normal por el sistema inmune. Por sí misma, la respuesta antitumoral involucra los mismos mecanismos que se emplean en la destrucción de los patógenos (Figura 1).<sup>2</sup>

# La oncología se encuentra con la inmunología: La conexión cáncer – sistema inmune

Figura 1.



Los antígenos expresados en los tumores son capturados por células inmunes especializadas llamadas células dendríticas. Estas células transportan a los antígenos derivados del tumor a los ganglios linfáticos y los presentan a otras células inmunes, incluyendo los linfocitos T citotóxicos. Cuando se presentan con antígenos derivados del tumor, los linfocitos T naíves se activan (fase inicial o de preparación de activación) y viajan de vuelta al tumor. Dentro del microambiente tumoral, los linfocitos T activados ejercen su acción citotóxica, destruyendo las células cancerígenas (fase efectora).<sup>2</sup>

### **PREGUNTA 3. ¿Sabemos cómo algunos tumores evaden al sistema inmune?**

Algunas células cancerígenas pueden reinventarse a sí mismas mediante diferentes mecanismos que pueden permitirles evadir la respuesta inmune. Por ejemplo, las células tumorales pueden hacerse más difíciles de detectar disminuyendo la expresión de ciertos antígenos específicos del tumor.<sup>5</sup> Las células cancerígenas también pueden producir un estado local de inmunosupresión dentro del microambiente tumoral.<sup>6</sup> Esto lo pueden lograr secretando citocinas inmunosupresoras,<sup>5</sup> reclutando células inmunosupresoras como los linfocitos  $T_{reg}$ <sup>7</sup> y explotando las vías inmunológicas inhibitorias, conocidas como puntos de control inmunológico.<sup>8</sup>

Los puntos de control inmunológico son señales estimuladoras e inhibitorias que regulan la duración y el nivel de la respuesta inmune. Estos puntos de control actúan como frenos en la respuesta inmune. El papel normal de los puntos de control inmunológico es minimizar el daño tisular colateral y limitar la autoinmunidad, lo que ocurre si la respuesta inmune no se encuentra bajo un riguroso control.

# La oncología se encuentra con la inmunología: La conexión cáncer – sistema inmune

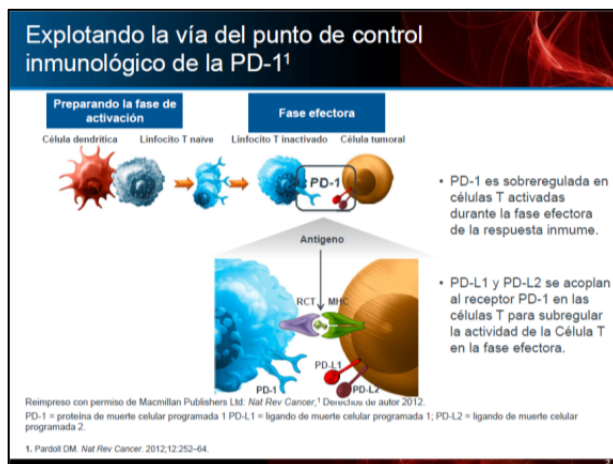
Al parecer, algunas células tumorales explotan ciertos puntos de control inmunológico, dando como resultado, la desactivación de los linfocitos T.<sup>8</sup>

Se han identificado varios puntos de control inmunológico que aparentemente regulan la actividad de los linfocitos T. Estos puntos incluyen el antígeno del linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4), la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y el gen de activación del linfocito 3 (LAG-3).<sup>8</sup> Estos puntos de control pueden funcionar en diferentes fases de la respuesta inmune para regular la duración y nivel de la actividad del linfocito T.<sup>8</sup>

## **PREGUNTA 4. ¿Existen tendencias de investigación nuevas, destacadas, sobre los mecanismos complejos usados por los tumores para evadir el sistema inmune?**

Cada vez más se reconoce que explotar los puntos de control inmunológicos inhibitorios es un mecanismo que las células tumorales usan para evadir al sistema inmune. Una nueva investigación ha identificado a la PD-1 como uno de los puntos de control inmune que las células tumorales pudieran explotar. El punto de control inmunológico de la PD-1 se expresa en los linfocitos T durante la fase efectora de su actividad. La activación del punto de control de la PD-1 puede suprimir la actividad del linfocito T dentro del microambiente tumoral (Figura 2).<sup>8</sup>

**Figura 2**



La vía del punto de control inmunológico se compone del receptor de la PD-1 y sus dos ligandos (PD-L1 y PD-L2). Algunos tumores pueden evadir la respuesta inmune expresando estos dos ligandos para PD-1. La interconexión del receptor de la PD-1 por parte de alguno de sus dos ligandos puede inhibir la actividad del linfocito T dentro del microambiente tumoral.<sup>8</sup>

# La oncología se encuentra con la inmunología: La conexión cáncer – sistema inmune

El PD-L1 puede ser sobreexpresado por algunas células tumorales. En ciertos tumores, la elevada expresión del PD-L1, basada en análisis de inmunohistoquímica, se ha relacionado con un diagnóstico deficiente.<sup>9-11</sup> La significancia de la expresión del PD-L1 en el cáncer sigue siendo un importante indicador en la investigación oncológica.

Como conclusión, la respuesta inmune de un paciente puede ser un poderoso aliado en la lucha contra el cáncer. Los estudios a futuro serán de mucha utilidad en el esclarecimiento del papel de los reguladores de la respuesta inmune, tales como los puntos de control inmunológico en el cáncer.

## REFERENCIAS

1. Keir ME y cols. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
2. May KF Jr y cols. In: Prendergast GC y cols. *Cancer Immunotherapy*. 1ra. ed. Nueva York, NY: Elsevier; 2007:101-113.
3. Engels EA y cols. *Int J Cancer*. 2008;123:187-194.
4. Grulich AE y cols. *Lancet*. 2007;370:59-67.
5. Ahmad M y cols. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:844-854.
6. Igney FH y cols. *J Leukoc Biol*. 2002;71:907-920.
7. Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:295-307.
8. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.
9. Loos M y cols. *Ann Thorac Surg*. 2011 ;91:1025—1031.
10. Thompson RH y cols. *Cancer Res*. 2006;66:3381-3385.
11. Nomi T y cols. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2151-2157.



Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.

Av. San Jerónimo 369, Piso 8, Col. La Otra

Banda, C.P. 01090, México, D.F.

07-20-ONCO-1140391-0005

SSA: 163300202C4425