

Medicina molecular

Non multum sed multa et nos mutamur

La sublevación cancerosa

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda Morales

La célula cancerosa es una entidad cuya existencia dentro de nuestro organismo se antoja, a primera vista, aberrante. Es decir, no debería sobrevivir en el organismo. ¿Acaso no contamos con un sistema inmune de reconocimiento y selección negativa? ¿Qué sucede con la red inmune, con los linfocitos citotóxicos T (CTL) y los asesinos naturales (NK) que rastrean y matan esas células? ¿Por qué no responden? Y si lo hacen, ¿por qué tan ineficientemente? Éstas son preguntas básicas en biomedicina.

Ante la realidad de la progresión cancerosa, se puede pensar de manera intuitiva en algunos mecanismos explicadores de esta inhabilidad inmune: a) las células tumorales son antigénicamente irreconocibles (por falta de antígenos tumorales, por ineficientes en la función de presentación de antígenos) y b) el sistema inmune no es reactivo (ya por anergia, tolerancia o inmunosupresión inducidas, por ejemplo). Sin embargo, se ha podido documentar en el humano la presencia de cerca de una decena de antígenos tumorales y de respuesta inmune tanto humoral como de CTL.¹⁻⁴ O sea que, ¡el tumor porta uniforme enemigo y el sistema inmune abre fuego! ¿Por qué entonces perdemos batallas y hasta la guerra misma? La biología nunca es simplista y... la célula cancerosa, lejos de ser pasiva, responde el fuego.

A la fecha se han identificado dos tipos de actividades cancerosas a este respecto: a) incapacitación logística, y b) fuego directo. En relación al primero, se han detectado fallas en el funcionamiento de células T⁵ probablemente ocasionadas, a su vez, por interdicción del servicio de mensajería intercelular (citocinas) que lleva las indicaciones para la activación de dichas células T.⁶ La función de presentación de antígenos tumorales se había pensado como residir sólo en la misma célula tumoral pero las propias células del hospedero, profesionales en esta actividad (macrófagos, células B y dendríticas), parecen ser más importantes.⁷ Estas células muestran función defectuosa cuando provienen de un organismo con cáncer.⁸ Las células dendríticas, de la serie mielóide, son las más eficientes en esta función de presentación y las de enfermos de cáncer se encuentran en menor concen-

tración, con cambios morfológicos y con función defectuosa.⁹ Recientemente se ha encontrado¹⁰ que productos solubles tumorales, entre ellos el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), bloquean la maduración de las células dendríticas, y por lo tanto, su función de presentación de antígenos. De esta manera, VEGF, además de ser responsable de la angiogénesis tumoral, presenta funciones más amplias dentro de la patogénesis tumoral. Este efecto implica un peor pronóstico para pacientes con tumores de gran densidad microvascular.¹¹ Las células precursoras de las dendritas, y no sólo las endoteliales, presentan receptores a VEGF.¹² Las células endoteliales responden con angiogénesis no sólo a VEGF sino también a la proteína Tat, con una secuencia rica en arginina y lisina similar a la del VEGF, del virus del SIDA que facilita la aparición de tumores diversos.¹³ Con todo esto se disminuye, de manera importante, la capacidad de reconocimiento de antígenos tumorales por interrupción de las líneas de abastecimiento de los elementos especializados y la célula cancerosa puede, impunemente, llevar su uniforme de enemigo: los que lo ven no llegan al frente.

Existen también conductos de tipo intermedio. Los adenocarcinomas (de mama, colon, páncreas) secretan mucinas que, en lugar de ser sólo vertidas a la luz ductal, son secretadas por toda la superficie celular. Una muy estudiada es el antígeno DF3/MUC-1. Esta mucina opone una barrera estérica a células atacantes, inhibe la respuesta proliferativa de células mononucleares periféricas y parece incapacitar a las células T.¹⁴

En adición a lo anterior, ¡la célula cancerosa adquiere la capacidad de liquidar a las células del sistema inmune por el mecanismo de apoptosis! Este es un mecanismo que el organismo usa frecuentemente en todos sus tejidos durante su desarrollo (sistema nervioso central), en remodelación tisular (regeneración hepática, hipertrofia cardíaca), en el control de poblaciones celulares sanas (la regresión en número de células B productoras de IgM y de IgG) y en otras instancias.¹⁵ La radio y la quimioterapias ejercen su acción a través de la inducción de apoptosis en aquellas células cancerosas capaces de expresar p53. Los bifosfonatos, el 17-beta estradiol (por medio del factor de crecimiento transformante beta), y ahora, los análogos de tamoxifén como el raloxifén y el droloxifén inducen la apoptosis de osteoclastos y protegen así la masa ósea.^{16,17} Y si ustedes me permiten la distracción, la po-

Correspondencia:
Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda Morales
Hospital Militar Regional. Veracruz, Ver.

sibilidad de protección cardiovascular directa sobre endotelio será interesante de explorar ya que el estradiol inhibe apoptosis de células endoteliales.¹⁸

El mecanismo de apoptosis está mediado por dos sistemas: el de perforina y el Fas. Este último ha resultado muy interesante y comprende al receptor Fas (Fas a secas) y al ligando Fas (FasL). La unión del ligando al receptor (también conocido como CD95 o APO-1 y de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral TNF) induce la muerte de la célula que contiene el receptor. El ligando se encuentra de manera habitual en la superficie celular y, en ocasiones, soluble; causando entonces gran daño. Cuando las células CTL y NK son activadas; se induce la expresión del FasL y se convierten en agentes de la muerte para aquellas células que expresan Fas (células tumorales y también normales como los hepatocitos). El mecanismo intracelular (la transducción de la señal extracelular) involucra la activación en serie de proteasas (semejante a la cascada proteolítica de la coagulación sanguínea) pertenecientes a la familia de las enzimas convertidoras de interleucina 1 beta. Cuando el linfocito activado «apoptiza» a su célula blanco, él se suicida expresando Fas¹⁹ y la respuesta inmune es así autorregulada (una manera inteligente del organismo para disponer de asesinos).

De esta manera nuestro organismo controla a la multitud, en tiempo y en espacio, de células tumorales que siempre aparecen durante nuestra vida. Todo está bien... hasta que un guerrillero evoluciona y le voltea la situación al sistema inmune: *la célula tumoral deja de expresar Fas* (o reprime el cambio intracelular de apoptosis) y desaparece como blanco de los linfocitos activados, y además, *expresa ahora FasL*, y mata a las células CTL y NK que van tras de ella y que naturalmente expresan Fas. La persistencia y el crecimiento del tumor están prácticamente garantizados. Si las células normales vecinas expresan Fas, son también asesinadas, lo cual puede favorecer el proceso de metástasis. Más todavía, si el FasL, de superficie es solubilizado y liberado a la circulación sanguínea, se produce la falla orgánica múltiple que llega a presentarse en pacientes de cáncer. Si el médico prescribe doxorubicina o bleomicina, la célula cancerosa sobreexpresa FasL y se hace más citotóxica. Este tipo de conducta se ha observado en leucemias linfocíticas de células granulares grandes (con origen en células T y NK) en cánceres no linfoides como hepatocelular, melanoma y de colon.^{20,21} La contraguerrilla estará en condiciones de entrar en acción cuando conozcamos más íntimamente cómo: a) la guerrilla ha adquirido este nuevo armamento, y b) inducir a los linfocitos infiltrantes a dejar de expresar Fas; como lo hace la célula cancerosa. Por último y hablando de falla orgánica, la falla hepática, tanto aguda o crónica como por alcohol o virus, es causada por la sobreexpresión de Fas y FasL.²² Este sistema es, sí, desastroso pero también es usado en forma ventajosa, además de lo arriba mencionado, en ojo y testículo transformándolos en sitios de privilegio inmune²³ y en la prevención del rechazo de aloinjertos.²⁴

Referencias

1. Barnd DL, Lan MS, Metzgar RS y Finn OJ. Specific major histocompatibility complex-unrestricted recognition of tumor-associated mucins by human cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7159-63.
2. Jerome KR. Cytotoxic T-lymphocytes derived from patients with breast adenocarcinoma recognize an epitope present on a protein core of a mucin molecule preferentially expressed by malignant cells. *Cancer Res* 1991; 51: 2908-16.
3. Disis ML. Existent T-cell and antibody immunity to HER-2/neu protein in patients with breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 16-20.
4. van de Bruggen P. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on human melanoma. *Science* 1994; 54: 1643-7.
5. Ioannides C y Whiteside T. T cell recognition of human tumors: Implications for molecular immunotherapy of cancer. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66: 91-106.
6. Belldegrun A, Kasid A, Uppenkamp M, Topalian SL y Rosenberg SA. Human tumor infiltrating lymphocytes: Analysis of lymphokine mRNA expression and relevance to cancer immunotherapy. *J Immunol* 1989; 42: 4520-6.
7. Huang AYC. Role of bone marrow-derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens. *Science* 1994; 264: 961-5.
8. Watson G y López DM. Aberrant antigen presentation by macrophages from tumor-bearing mice is involved in the down-regulation of their T cell responses. *J Immunol* 1995; 155: 3124-34.
9. Toriyama K, Wen DR, Paul E, y Cochra AJ. Variation in the distribution frequency and phenotype of Langerhans cells during the evolution of malignant melanoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 269S-73.
10. Grailovich DI, Nadaf S, Corack J, Berzofsky JA y Carbone DP. Dendritic cells in anti-tumor immune response. II Dendritic cells grown from bone marrow precursors, but not mature DC, from tumor-bearing mice are effective antigen carriers in the therapy of established tumors. *Cell Immunol* 1996; 170: 111-20.
11. Bossi P. Angiogenesis in colorectal tumors microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1995; 55: 5049-53.
12. Katoh O, Tauchi H, Kawaishi K, Kimura A y Satow Y. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation. *Cancer Res* 1995; 55: 5687-92.
13. Corallini A. Systemic expression of HIV-1 *tat* gene in transgenic mice induces endothelial proliferation and tumors of different histotypes. *Cancer Res* 1993; 53: 5569-75.
14. Hayes DF, Silberstein DS, Rodríguez S y Kufe DW. DF-3 antigen, a human epithelial cell mucin, inhibits adhesion of eosinophils to antibody-coated targets. *J Immunol* 1990; 145: 962-70.
15. Castañeda M. Muerte celular. En: *Envejecimiento: La última aventura*. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. 1994: 76-84.
16. Hughes DE. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
17. Yang NN. Identification of an estrogen response element activated by metabolites and 17 beta-estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-4.
18. Gips SJ, Alvarez RJ, Millike EE, Dang CV, Goldschmidt-Clermont PJ. 17-beta estradiol inhibits apoptosis of cultured endothelial cells. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 384A.
19. Nagata S y Suda T. Fas and Fas ligand: *lpr* and *gld* mutations. *Immunol Today* 1995; 16: 39-43.
20. Hahne M. Melanoma cell expression of fas (Apo-1/CD-95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science* 1996; 274: 1363-1366.
21. O'Connell J, O'Sullivan GC, Collins JK y Shanahan F. The fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med* 1996; 184: 1075-82.
22. Galle PR. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand liver damage. *J Exp Med* 1995; 182: 1223-30.
23. Griffith T, Brunner T, Fletcher S, Green D y Ferguson T. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270: 1189-92.
24. Lan H, Yu M, Fontana A y Stoeckert C. Prevention of islet allograft rejection with engineered myoblasts expressing FasL in mice. *Science* 1996; 273: 109-12.