Una batalla entre el bien y el mal:
Linfocitos T CD8 vs Células Cancerosas.

DIANA PATRICIA PORTALES PÉREZ Y OSIEL GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

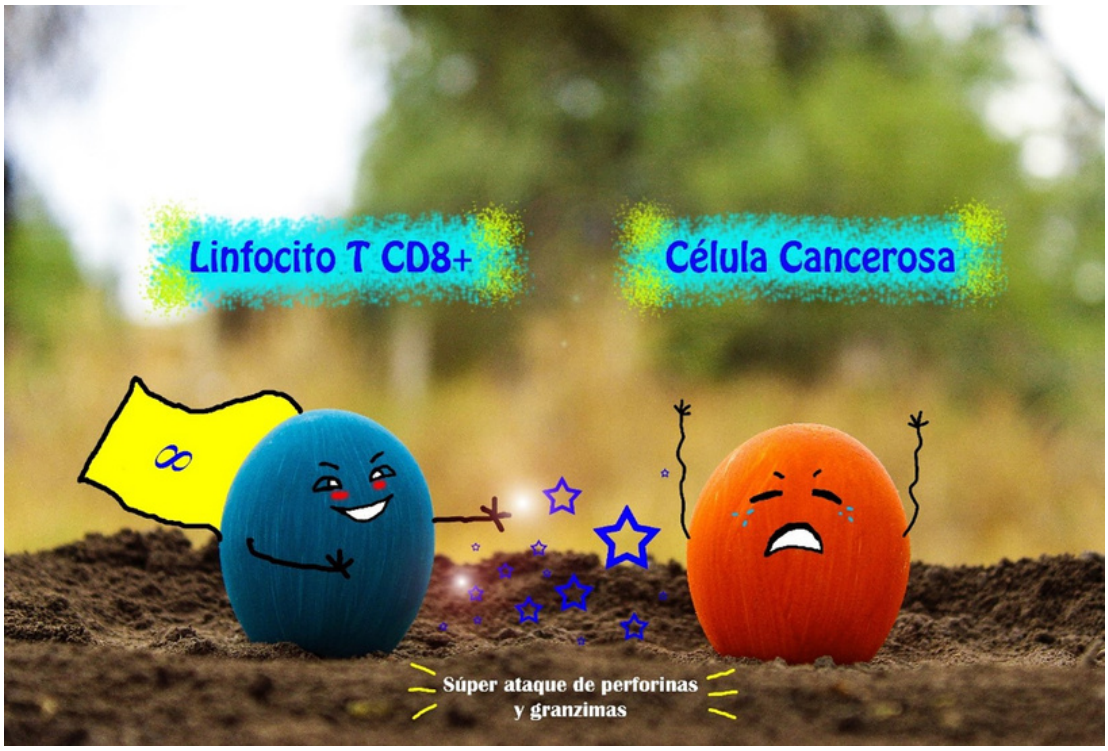
El sistema inmunológico nos protege contra miles de bacterias, virus y demás microorganismos que nos pueden causar enfermedades; sin embargo, también juega un rol fundamental en protegernos contra aquellas células que llegan a sufrir cambios y mutaciones que pueden dar paso a la formación de tumores y, por lo tanto, contribuir al desarrollo de cáncer. Pero, ¿cómo es que el sistema inmunológico y algunas de sus células participan en estos procesos? Bueno, eso es algo que juntos descubriremos a continuación.

Para comenzar, es importante saber que en nuestro organismo constantemente se llevan a cabo miles de procesos a nivel celular y molecular. Debido a tal magnitud de eventos, es normal que ocurran errores y sucesos no deseados. Sin embargo, el cuerpo es una poderosa máquina que echa andar mecanismos que nos ayudan a minimizar o contrarrestar estos incidentes fortuitos. No obstante, hay ocasiones en que estos mecanismos fallan y es cuando se presentan algunas enfermedades. Tal es el caso del cáncer: un crecimiento descontrolado y acelerado de células que han adquirido una serie de súper habilidades que les permiten dividirse muy rápidamente, crear nuevos vasos sanguíneos que las provean de nutrientes, ignorar señales externas de muerte, etc. Gracias a estas habilidades son capaces de formar tumores y, en el peor de los casos, diseminarse a otras partes del organismo, en lo que se conoce como metástasis. El desarrollo del cáncer puede deberse a mutaciones, que aparecen por primera vez en una persona o bien que son heredadas, y que pueden suceder en distintos tejidos.

En condiciones sanas y con un adecuado funcionamiento del sistema inmune, las células cancerosas no pueden proliferar. Así lo establece la "Teoría de la inmunovigilancia", que dice que las células cancerosas son eliminadas antes de que puedan llegar a formar tumores.

Cuando el cáncer se establece hay una serie de mecanismos y fenómenos, algunos conocidos y otros tantos desconocidos hasta el día de hoy, que hacen que las células tumorales no sean reconocidas por el sistema inmune. Por lo que, en la actualidad, entender el componente inmunológico es de suma importancia para establecer pronósticos, elegir tratamientos y mejorar la sobrevida de las y los pacientes. Particularmente la población de linfocitos T, atentos vigilantes que nos protegen de bacterias, virus y células malignas e infectadas, destacan por sus acciones antitumorales. Respecto a las subpoblaciones que participan en este último proceso, los linfocitos T CD4+ y T CD8+ son dos de las más relevantes, trabajando conjuntamente para eliminar a las células cancerosas en el microambiente tumoral, que es el ambiente celular en el que se desarrolla el tumor.

Los linfocitos T CD8+, o "citotóxicos", son células que se caracterizan por tener en su membrana una molécula, a la que denominamos CD8, que se une a una parte de otra molécula que se puede encontrar en cualquier célula con núcleo, llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I. El linfocito T CD8+ se activa cuando reconoce algo extraño, un antígeno, unido al MHC clase I, en conjunto con otras señales coestimuladoras.



Los linfocitos T CD8+ se adentran en el microambiente tumoral, reconocen a las células cancerosas y mediante la liberación de sus perforinas y granzimas favorecen su eliminación.

Al activarse pueden eliminar a células infectadas o que presenten ciertas anormalidades, como las células cancerosas, mediante la liberación de proteínas, llamadas granzimas y perforinas, que funcionan como armas letales y poderosas al favorecer la formación de poros en las membranas celulares y ayudar a activar la muerte celular programada. También liberan otras proteínas pequeñas, llamadas citocinas, que servirán como aviso y estímulo para que otras células del sistema inmune se activen y estén listas para luchar.

¿Por qué son tan importantes en el cáncer?

Los linfocitos T CD8+ juegan un papel crucial en el control y eliminación de las células tumorales, en conjunto con los linfocitos T CD4+ y otras células, como las presentadoras de antígenos, que tienen como una de sus principales tareas ayudar a la activación de los linfocitos T al mostrarles partes de lo que reconocen como extraño, y las células asesinas naturales o NK, que pueden reconocer y eliminar a las células cancerosas sin necesidad de una señal específica, lo que las hace una parte importante de las primeras líneas de defensa de nuestro cuerpo.

En varios tipos de cáncer, como el de mama, la cantidad de linfocitos T CD8+ que se adentran en el tumor se utiliza como factor pronóstico, es decir: aquellas pacientes que tengan mayor cantidad de estas células tendrán una mejor expectativa de supervivencia. Los linfocitos T CD8+ también son muy importantes en lo que respecta al tratamiento contra el cáncer. Ya que una de las principales inmunoterapias tiene como objetivo bloquear ciertas moléculas que ayudan a modular las respuestas inmunes evitando que sean muy exacerbadas. Una de estas moléculas, llamada PD-1, causa que los linfocitos T CD8+ entren en un estado de “agotamiento”, lo que disminuye su capacidad de eliminar células que pudieran ser dañinas. Por lo que al bloquear con anticuerpos a PD-1, ya no puede interferir con las funciones del linfocito y así la célula recupera sus mecanismos

antitumorales. De igual forma, se ha descrito que ciertos medicamentos que se usan en la quimioterapia en cáncer de mama y cáncer rectal, como el Docetaxel y el 5-fluoracilo, pueden incrementar el número de linfocitos T CD8+ presentes en el tumor, mejorando la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, ayudando a un mejor pronóstico.

Por otro lado, se ha visto que estos linfocitos pueden jugar un papel en la quimiorresistencia, que es cuando dejan de funcionar los fármacos que se utilizan en la quimioterapia. En nuestro grupo de trabajo, mediante investigación en pacientes con cáncer de mama que estaban bajo el tratamiento de quimioterapia, demostramos que las pacientes que respondían adecuadamente a este tratamiento presentaban mayor número de linfocitos T CD8+ en el ciclo de quimioterapia número 4. Además expresaban un receptor que ayuda a que los linfocitos crezcan y se activen adecuadamente, llamado P2X7; lo interesante es que este fenómeno no se observó en las pacientes que presentaban quimiorresistencia.

Como puedes ver, los linfocitos T CD8+ son guerreros fuertemente armados y listos para combatir a las células cancerosas; sin embargo, no son los únicos y necesitan más aliados para enfrentarse eficazmente al maligno enemigo que es el cáncer. El sistema inmunológico está involucrado en casi todas las enfermedades, por lo que conocer su funcionamiento es de gran relevancia, lo cual también se aplica para los distintos tipos de cáncer que existen. Pero aun hay procesos y eventos desconocidos que ocurren en esta enfermedad, los cuales suponen un gran reto para la salud y la ciencia. Por ello, seguir realizando investigaciones enfocadas en entender aún más esta compleja enfermedad, y así poder seguir combatiéndola, resulta sumamente importante.

Mientras nuestro grupo continúa trabajando en ello, es reconfortante saber que nuestros linfocitos T CD8+ están ahí, como fieles guardianes en nuestra lucha diaria. Estas células no solo nos protegen de infecciones, virus y microbios, sino también de esas células rebeldes que decidan unirse al lado oscuro y quieran convertirse en ese enemigo silencioso y maligno llamado cáncer.

REFERENCIAS

1. Galluzzi L, et al. Cancer Cell. 28(6):690–714. 2015. DOI: 10.1016/J.CCELL.2015.10.012
2. Crispin JC, et al. F1000Res. 9. 2020. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.21150.1/DOI
3. Ribas A, et al. Science. p. 1350–5, Vol. 359. 2018. DOI: 10.1126/science.aar4060
4. Ruiz-Rodríguez VM, et al. Front Pharmacol;11. 2020. DOI: 10.3389/FPHAR.2020.576955

LAS MENTES CREATIVAS

Diana Patricia Portales Pérez
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
San Luis Potosí, México.

Osiel González Hernández
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
San Luis Potosí, México.
Contacto: osielgonzher@gmail.com