

Inmunología y cáncer de riñón: implicancia en la distribución etaria

Inmunology and kidney cancer: Implication in the age distribution

Prof. Carlos A. Ameri.

Profesor Adjunto de Urología, UBA. Jefe del Servicio de Urología del Hospital Alemán.

La presente editorial no va más allá de hacer una apretada síntesis de la relación entre la inmunidad y el cáncer. Así, se intentará establecer una relación con el cáncer de riñón y esbozar una hipótesis de por qué la frecuencia de los tumores renales y los grados de agresividad son menores en la población de mayores de 70 años, en quienes hay una menor respuesta inmunológica.

El sistema inmunológico tiene una estrecha relación con el desarrollo del cáncer; la respuesta inmunológica provee la capacidad de destruir específicamente las células tumorales sin dañar las del tejido normal y, también, de crear una memoria inmune de largo plazo, capaz de evitar las recurrencias tumorales.¹

Si bien el sistema inmunológico puede prevenir el desarrollo de células malignas, por otro lado, puede generar un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. Ello se debe a la acción dual (defienden, pero también acrecientan la capacidad

de estimular el desarrollo tumoral) de algunas citosinas y moléculas del sistema inmune, a la inflamación crónica en el microambiente tumoral y a la capacidad del tumor de evadir la respuesta inmune. Todos estos son los factores condicionantes para la oncogénesis.^{2,3}

El sistema inmunológico del organismo tiene dos componentes, uno innato y otro adaptativo. El innato es la primera línea de respuesta ante un agente extraño y no genera inmunidad a largo plazo, actúa a través de las células NK (*natural killer*), las células dendríticas, los leucocitos polimorfonucleares, los mastocitos y los linfocitos T citotóxicos. El sistema adaptativo actúa a través de los linfocitos T y B, que son los que dan la vigilancia inmunológica, que significa dar defensa ante la invasión de antígenos ya reconocidos.

Con la edad, la declinación del sistema inmunológico se da esencialmente por una disminución del

volumen de médula ósea, y a ello se suman defectos genómicos, defectos mitocondriales, aceleramiento de la apoptosis y anormal reactividad de las citoquinas, lo que genera un deterioro de la respuesta inmunológica, llamada inmunosenescencia. La más afectada es la inmunidad adaptativa, los linfocitos T y B. Esto genera una alteración de la efectividad de la vigilancia inmunológica, con la consecuente mayor predisposición al desarrollo de tumores.^{4,5}

Los tumores se producen por la capacidad de las células malignas de generar un estado inflamatorio crónico. Ante este estado, se produce la respuesta del sistema inmunológico mediante su capacidad de reconocer antígenos tumorales. La primera reacción es a través de la inmunidad innata por las células NK (*natural killer*), y a ellas le sigue la activación de los macrófagos y de las células dendríticas, las cuales producen citosinas que activan los linfocitos T y B (inmunidad adaptativa), los que, a través de citosinas adicionales, estimulan la producción de linfocitos T específicos. Estos desarrollan un mecanismo inmune extra, como es la memoria inmunológica encargada de evitar las recurrencias de las células tumorales a través de su capacidad de identificar proteínas provenientes de mutaciones de los oncogenes y proteínas propias del organismo, pero con expresión anómala (alteraciones en el ADN).^{6,7}

A pesar de que el organismo cuenta con una respuesta inmunológica tan reglada, los tumores pueden desarrollarse debido a la capacidad que tienen las células malignas de interferir en el sistema inmunológico, en la capacidad de este de generar una respuesta antitumoral o de eliminación tumoral efectiva.¹

Para el desarrollo de un tumor en relación con la respuesta del sistema inmunológico, se describe un mecanismo llamado inmunoedición, que cuenta con tres fases: eliminación, equilibrio y escape.^{2,3,8}

En la fase de eliminación, el sistema inmunológico innato y el adaptativo, en conjunto, pueden eliminar el crecimiento del tumor en forma exitosa. La respuesta inmunológica se activa por el daño del ADN celular, que induce la transformación en las células vecinas a las inicialmente dañadas. Esto provoca la activación de ligandos, inducidos por estrés, que pueden ser reconocidos por receptores de acti-

vación de linfocitos. Si no se producen estas señales de peligro, no se activa el sistema inmunológico, las células malignas pasan inadvertidas por las defensas del organismo, y se genera su progresión.⁸

Las células neoformadas que sobrevivieron a la fase de eliminación pasan a la de equilibrio. Esta depende solamente del sistema inmunológico adaptativo. Aquí hay células malignas con baja inmunogenicidad; es decir, baja capacidad de generar respuesta inmunológica, que se caracteriza por la presión de selección inmune. Se eliminan células malignas, pero emergen, en forma persistente, variables celulares resistentes.⁸

La etapa de escape se produce por la falla de los sistemas de supresión tumoral, tanto intrínsecos como extrínsecos. El escape puede ocurrir a nivel de la célula y/o del microambiente tumoral.

La pérdida de inmunogenicidad contra las células tumorales puede ser causada por la pérdida de la proteína 1 del complejo mayor de histocompatibilidad, que dificulta la identificación del sistema inmunológico a las células neoformadas y, en forma adicional, las células tumorales pueden adquirir resistencia a las funciones citotóxicas del sistema inmunológico a través de la expresión de moléculas antiapoptóticas.

La inmunodepresión dentro del microambiente tumoral se produce por diversos factores generados por las células malignas, como el factor de crecimiento vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), la interleucina 10, la prostaglandina E2, las fosfatidilserinas solubles, la Fas soluble, la indolamina 2,3-dioxigenasa.^{8,9,10}

De acuerdo con lo ya expuesto, el sistema inmunológico innato y el adquirido actúan en el reconocimiento y en el control del desarrollo tumoral, pero los tumores se desarrollan a pesar de la respuesta inmune, y eso lo logran a través de una supresión inmune importante, interfiriendo en la respuesta antitumoral. Esto es posible debido a que evitan la expansión de los linfocitos T colaboradores y citotóxicos, que son específicos contra los antígenos tumorales —al promover citosinas y factores proinflamatorios—; la alteración de la respuesta de los linfocitos T genera la acumulación de linfocitos T reguladores, que inhiben la respuesta del sistema inmune.^{1,11}

El cáncer de riñón, como todo tumor, ha sido asociado a una disfunción inmune y, dentro de esta, se encuentra la conversión de factores de la inmunidad, que se transforman en factores inmunodepresores en lugar de su rol con inmunoprotectores. Como ejemplo, están los macrófagos. Los macrófagos asociados al tumor (TAMs) tienen acción inmunodepresora asociada a citoquinas inhibitorias, que generan especies de reacción de oxigenación junto con los linfocitos T reguladores (Treg), que promueven la angiogénesis en los tumores; por otro lado, células de origen mieloides se transforman en células supresoras (MDSCs) y ejercen una función de supresión de la respuesta inmunológica antitumor, mediante la supresión de la acción de linfocitos T y la maduración de las células Treg (células T que actúan en el sistema inmunológico identificando células extrañas, se originan en el timo).^{12,13}

También hay mediadores inflamatorios que, a través de citoquinas y quimiocinas (proteínas que regulan el sistema inmunológico y tienen influencia en la migración celular por sangre), tienen efecto sobre el tumor y su estroma con la capacidad de generar, a través de las células estromales, angiogénesis y metástasis.¹⁴

De acuerdo con la relación que tiene el sistema inmunológico con el desarrollo de tumores, llama la atención que en el riñón la prevalencia esté en menores de 70 y que, a partir de esa edad, suelen ser de menor agresividad, incluso, con características similares a la población de menores de 40 años, en quienes el sistema inmunológico es mucho más efectivo que en mayores de 70 años. La hipótesis que se podría esgrimir es que, ante una agresión tumoral, si bien el sistema inmunológico reacciona, dicha reacción encuentra limitaciones al generarse mutaciones dentro del propio sistema inmunológico, que lo hacen promover una acción protumoral al actuar como inmunodepresor y al alterar su efecto antitumor. Ante ello, se podría inferir que, con la disminución del sistema inmunológico con la edad, habría menos mutaciones, con la consecuente disminución de los factores que estimulan la acción antitumoral. Esta hipótesis tiene las limitaciones de que no evalúa otros factores que podrían actuar sobre la génesis del tumor, como los metabólicos pero, en definitiva, en la actualidad la inmunología cumple un rol muy importante y parte de las futuras terapias se dirigen hacia allí. Por tal motivo, me pareció prudente transmitir algunos aspectos de los factores inmunológicos y el cáncer.^{15,16}

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Martin JE, Sheaff MT. The pathology of ageing: concepts and mechanism. *J Pathol.* 2007; 211(2):111-113.
- 2- Cohen HT, McGovern FJ. Renal cell-carcinoma. *N Engl J Med.* 2005; 353:2477-2490.
- 3- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, Van Den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997; 183(2):131-133.
- 4- Chow MT, Moller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012; 22(1):23-32.
- 5- Hwang J. Las respuestas inmunológicas del cáncer. Editores Mendez LJ, Tsokos GC, Escobar-Gutierrez A. *Inmunología 4: aplicaciones clínicas en salud y enfermedad.* Care Press; 2016. 861-891.
- 6- Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23(8):6-9.
- 7- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335:865-875.
- 8- Jacobo VPM, Huerta LJG, Cravioto QP. Interacciones entre cáncer y sistema inmunológico. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2017; 26(2):56-63.
- 9- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(5):10-29.
- 10- Lam JS, Leppert JT, Belldegrün AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005; 23(3):202-212.
- 11- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrün AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003; 30(4):843-852.
- 12- Alikhan MB, Pease G, Watkin W, Grogan R, Krausz T, Antic T. Primary epithelioid sarcoma of the kidney and adrenal gland. Report of 2 cases with immunohistochemical and molecular cytogenetic studies. *Human Pathology.* 2017; 61:158-163.
- 13- Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci.* 2017; 131(21):2627-2642.
- 14- Chan JY, Choudhury Y, Tan M-H. Predictive molecular biomarkers to guide clinical decision making in kidney cancer: Current progress and future challenges. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15(5):631-646.
- 15- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015; 67(3):519-530.
- 16- Siegel R, Miller M, Jemal A. Cancer statistics, 2018; 68(1):7-30.