

## Inmunología y Cáncer

Por los Dres. Henry Pazos y José Velásquez

El sistema inmunológico o sistema de defensa se ha mantenido desde cientos de millones de años, la dinámica de este sistema es muy rápida y simultánea. En cada segundo de nuestras vidas se está librando una batalla, ya que nuestro cuerpo tiene muchos trillones de microorganismos, por lo que el sistema inmune se ve en la necesidad de producir mas de 200.000 nuevas células inmunológicas y miles de moléculas de antígenos por segundo.

La respuesta inmune es muy compleja pero podemos describir diferentes sistemas que actúan acoplados simultánea y sincrónicamente.

### 1.- DESTRUCTOR DE AGENTE INVASOR POR FAGOCITOSIS

Existe una marcada relación entre el proceso de fagocitosis y en la activación del sistema inmune.

Los macrófagos son los responsables de la eliminación directa de sustancias extrañas al cuerpo y también a través de ellos se inicia una serie de eventos que tienen como efecto la producción de anticuerpos. Los glóbulos blancos o fagocitos son células diseñadas para “comer” bacterias o cualquier material extraño al organismo, teniendo un promedio de vida de 6 a 12horas.

Existen varios tipos de glóbulos blancos o leucocitos:

Neutrófilos

Basófilos

Eosinófilos



### **A- Primera línea de defensa en la fagocitosis.**

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa, la mitad de la armada de los leucocitos corresponden a este tipo de células, cerca de 100.000 millones de éstos guerreros se producen a diario en la médula ósea.

Cuando un invasor entra, numerosas sustancias son liberadas en el sitio de invasión, pues los productos producidos por las bacterias reaccionan con los factores del plasma, produciéndose numerosos agentes que atraen abs neutrófilos, es la llamada quimiotaxis.

Los neutrófilos tienen la propiedad de poder atravesar la pared de los vasos sanguíneos para llegar al sitio de batalla, esta propiedad se llama diapedesis.

Los leucocitos tienen la particularidad de seleccionar el material a fagocitar, pues de lo contrario podrían ser digeridas estructuras del propio cuerpo, para ellos tienen 3 métodos de selección.

- 1.- Si la superficie de la partícula es áspera, aumentan las posibilidades de fagocitosis.
- 2.- Por la carga de la superficie externa, la mayor parte de las estructuras del cuerpo tienen cargas electronegativas en la superficie y los fagocitos son repelidos por ser también electronegativos. Los tejidos muertos y las partículas extrañas tienden a ser electropositivos y por ello son fáciles de ser fagocitados.
- 3.- Los materiales extraños pueden ser recubiertos con moléculas de globulinas y otros factores plasmáticos como las inmunoglobulinas del tipo G y proteínas del sistema complemento, las cuales cubren las bacterias en un proceso llamado opsonización que hace las bacterias más “apetitosas” a los fagocitos.

El neutrófilo al acercarse a una partícula que va a ser fagocitada, proyecta pseudópodos alrededor de la misma, los cuales se unen entre sí en el lado opuesto y se fusionan creando una cavidad llamada vesícula fagocítica. Los fagocitos tienen dentro de sí sustancias que matan a las bacterias antes de que éstas puedan multiplicarse dentro de él y destruirlo.

En el neutrófilo, la vesícula fagocítica se funde con unos gránulos que están en su interior y se produce la llamada degranulación donde se liberan numerosas enzimas proteolíticas y se activa un sistema generador de peróxido de hidrógeno que oxida las sustancias orgánicas de las bacterias.

El primer paso que se realiza en la fagocitosis es la alteración de la membrana plasmática de los fagocitos ante la presencia de una bacteria o un cuerpo extraño, lo cual se refleja por un marcado aumento de la actividad metabólica del fagocito, incrementándose de una forma dramática el consumo de O<sub>2</sub> la mayor parte de el oxígeno va a ser convertido a superóxido y luego a peróxido (H<sub>2</sub> O<sub>2</sub>).

En esta primera etapa los basófilos están participando, liberando heparina hacia la sangre lo cual evita la coagulación, ya que cuando la inflamación es prolongada los glóbulos rojos tienden a aglomerarse y adherirse entre sí.

## SITA 1997. IX Seminario Internacional de Terapias Alternativas & Workshop I.A.T.E.C

Los eosinófilos también fagocitan complejos antígeno-anticuerpo y también detoxifican cualquier proteína extraña que entra en el cuerpo. Existe una gran cantidad de ellos en la mucosa intestinal y en el tejido pulmonar.

### **B.- Segunda línea de defensa de la fagocitosis (monocitos).**

Los monocitos constituyen la segunda línea de defensa, éstos se producen en la médula ósea y pasan a la sangre aún siendo inmaduros, a las pocas horas penetran en los tejidos y comienzan a crecer hasta 5 veces su diámetro inicial, desarrollando en su citoplasma un gran número de lisosomas y mitocondrias que le dan el aspecto de un saco lleno de gránulos y es cuando son llamadas macrófagos.

Estas células son una verdadera maquinaria de “comer” que invaden el área de la infección comiendo todo aquello que se encuentre cubierto de anticuerpos. Fagocitan también bacterias, células muertas y materiales extraños.

Son capaces de fagocitar hasta 100 bacterias, así como partículas mucho mayores que ellos, parásitos como los del paludismo y tejido necrótico para lo cual tienen una especial habilidad, por lo que juegan un papel importante en las infecciones crónicas. Los fagocitos siguen ingiriendo y digiriendo partículas extrañas hasta que las sustancias tóxicas de ellas y las enzimas hidrolíticas liberadas de los lisosomas, se acumulan en el citoplasma y mueren sacrificándose.

## **II.- PRODUCCIÓN DE LINFOCITOS ESPECIALIZADOS.**

El sistema de los linfocitos tiene funcionando más de 200 millones de años.

El timo es el alma del sistema inmunológico, sus mayores productos son los linfocitos T o también llamados T cell, y son los responsables de la llamada inmunidad celular.

Para atraer células al timo y allí ser entrenadas, éste secreta una serie de sustancias químicas que son irresistiblemente atractivas a ciertas células, la mayoría de ellas vienen del hígado del feto y son las llamadas células pluripotenciales o células basales, las cuales salen del hígado y se diseminan por todo el cuerpo y son algunas de estas células las que van a migrar a los espacios vados del timo para ser entrenadas.

Existen evidencias de que los linfocitos T son madurados por hormonas producidas en el timo como la Timosina y la mayor parte de la preparación de los linfocitos tiene lugar un poco antes del nacimiento y unos meses después.

El timo es un componente fundamental del sistema inmunológico, el inmunólogo Dr. G. Nossal lo define como escuela de linfocitos, la extirpación del timo antes del nacimiento puede impedir el desarrollo de la inmunidad celular.

Dentro del timo las células T son entrenadas para primero reconocer a las células del propio individuo, este entrenamiento es de gran importancia, ya que no solo evita el ingreso de proteínas nocivas al organismo, sino que también evitará que estos linfocitos puedan atacar al cuerpo en un momento dado.

Las células T son programadas dentro del timo, para reconocer únicamente un solo antígeno, siendo la consigna de entrenamiento “una célula T para un solo antígeno” 1, como el cuerpo es muy frágil y tendrá que enfrentarse a numerosos enemigos a lo largo de su vida, es necesario programar células T que puedan reconocer más de un millón de antígenos diferentes.

Cuando una célula T deja el timo, comienza a realizar su rol de protección del cuerpo y realizará esta tarea por 60 años.

Existen varios tipos de células T:

1.- Inducer cell o células inductoras. (Helper Cells T4) las cuales liberan una sustancia química que tienen en su citoplasma llamada interleukin. Estas células alertan a las células B y las estimulan a dividirse produciendo células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos.

Estas células producen diferentes tipos de linfoquinas como por ejemplo el B Cell Growth Factor (BCGF) que estimula el crecimiento de las células B, el B Cell Differentiation Factor (BCDF) que detiene la división de las células B y estimula el comienzo de la producción de anticuerpos. También producen el interleukin II que estimula la producción de Killer Cells.

2.- Linfocitos T especializados para unirse a un antígeno específico y liberar sustancias químicas que atraen a otros macrófagos. Interleukin son las sustancias químicas a través de las cuales se dan mensajes a las células T y a las B.

Otro potente químico liberado por las células T es el interferon el cual tiene ciertas propiedades antivirales y anticancerosas, además de que parece estimular las Natural Killer Cells a eliminar a células infectadas por virus y a células tumorales.

3.- Inmunoregulatori Cells (Supresor Cell-TB). Estas células tienen la capacidad de inhibir la producción de anticuerpos y están diseñadas para mantener el sistema inmune dentro de un equilibrio, controlando así la intensidad de la respuesta inmunológica.

Killer cells y natural killer cells.

Son células que se encuentran en los ganglios linfáticos y circulan por el torrente sanguíneo, son muy parecidas a los linfocitos, pero que no tienen suficientes características físicas comunes a los linfocitos T o B como para ser agrupados en esas familias.

Killer cells (Kr)

No deben ser confundidas con los linfocitos T que son capaces de matar por sí mismos, estas células tienen la propiedad de atacar células cubiertas de anticuerpos lo que permite una defensa especial contra el cáncer. Hacemos anticuerpos contra las células cancerosas, pero no parecen ser muy efectivos para destruirlas, sin embargo las Killer Cells tienen la habilidad de destruir a estas células cubiertas de anticuerpos.

Natural killer cells (nkc)

Son células también con apariencia de linfocitos, pero que no deben ser clasificadas como células T o B, ellas tienen la habilidad de matar ciertos organismos y células, aparentemente sin la ayuda de otras secreciones del sistema inmune. Trabajan eficientemente en presencia de sustancias químicas liberadas por los linfocitos T activados.

### III. SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS.

Así como el sistema de células T puede manejar parásitos, virus y hongos con cierta facilidad, tiene dificultades para manejar las bacterias que son de gran tamaño y se pueden dividir rápidamente diseminándose por todo el cuerpo. La inmunidad humoral está diseñada para proteger al cuerpo de bacterias y sustancias tóxicas y son los linfocitos B los encargados de realizar este tipo de inmunidad.

Su nombre viene del estudio de una estructura linfática de las aves cerca del ano o cloaca llamada Bursa de Fabricio donde se producen este tipo de linfocitos con capacidad de aprender como hacer anticuerpos.

En el feto humano las células basales del hígado, migran hacia la médula ósea de la misma forma que lo hacen hacia el timo, después del nacimiento la médula ósea tiene la capacidad de fabricar sus propias células basales y después entrenarlas como células B, las cuales a diferencia de los linfocitos T, solo viven unas pocas semanas por lo que la médula ósea se ve en la obligación de producir diariamente enormes cantidades de linfocitos B.

Los linfocitos B tienen en su superficie receptores para contactar determinados antígenos. Una vez que un antígeno ha sido localizado y fijado, esos linfocitos son estimulados a dividirse y las células hijas son llamadas células plasmáticas o Plasma Cells que son células diseñadas para producir gran cantidad de anticuerpos, los cuales circulan por la sangre unidos a la fracción gammaglobulina del plasma y son las llamadas inmunoglobulinas.

El número de antígenos reconocidos por los linfocitos B es enorme y cabe preguntarse cómo pueden ser reconocidas tantas sustancias diferentes. Casi toda la evidencia indica que es una facultad innata y que se desarrolla sin exposición previa al antígeno.

El linfocito B tiene en su superficie más de medio millón de receptores para un solo antígeno, estas células esperan en los nódulos linfáticos para encontrarse con el antígeno para lo cual han sido cuidadosamente programadas. El receptor que se encuentra en la membrana es una inmunoglobulina y cuando ésta reconoce al antígeno, pide permiso a un linfocito T para unirse e iniciar la respuesta inmunológica, una vez que la célula B recibe permiso para atacar, esta célula es estimulada para dividirse y formar lo que se llama una clona de células plasmáticas que van a secretar grandes cantidades de inmunoglobulinas para neutralizar y eliminar el antígeno. Una célula plasmática o plasma Cell puede secretar hasta dos mil moléculas de anticuerpos por segundo.

El sistema linfocitos B - Células plasmáticas producen cinco tipos de inmunoglobulinas o anticuerpos, que se producen en un estricto orden.

IgE - IgD - IgA.

Cada inmunoglobulina está formada por 4 cadenas polipeptídicas, la sucesión de aminoácidos, más el ángulo y la flexibilidad de la molécula permiten grandes variaciones de conformación, esta variabilidad explica lo específico para cada antígeno.

#### **IV.- SISTEMA COMPLEMENTO - PROPERDIN**

Las diferentes variaciones químicas que ocurren en el sitio de una lesión se realizarán gracias a la participación de un sistema enzimático del plasma llamado sistema complemento, el cual es activado por los productos producidos por las bacterias. Este sistema también puede ser activado aún en ausencia de inmunoglobulinas, gracias a la actividad de otro producto presente en el plasma llamado properdina.

Cuando se dispara el sistema complemento entran en acción 11 enzimas en una determinada secuencia, produciendo agujeros en las membranas de las células sensibilizadas con anticuerpos, los iones se filtran a través de estos agujeros y las células son finalmente destruidas.

#### **El Cáncer**

El dogma central de la biología molecular es la replicación del: DNA, y son solamente aquellas células capaces de replicar el DNA, las que se pueden dividir, dando origen a nuevas células hijas dando lugar a hiperplasia tisular. Por otra parte, las células que son incapaces de dividirse, pueden aumentar la síntesis proteica por un aumento del RNA, y aumento del tamaño en el citoplasma sin aumento en el número de células, y da lugar a la hipertrofia. Todos los fenómenos observados en una célula viva, su capacidad para el aprovechamiento y eliminación de productos, la conservación de su estructura, y la posibilidad de dividirse están estrechamente relacionados a la síntesis de numerosas enzimas, todas ellas con una estructura básica formada de secuencias de aminoácidos.

La molécula de DNA contiene toda la información para la síntesis de proteínas, las cuales van a ser elaboradas a nivel del citoplasmal en los ribosomas. Los mensajes van a ser transmitidos desde el núcleo hacia el citoplasma, por el RNA (RNAmensajero) mediante el proceso de transcripción de la clave genética del DNA al RNAm, proceso que es catalizado por la RNA polimerasa. El RNAm abandona el núcleo unido a unas proteínas globulares. y a esta unión se denomina infomiosoma, la cual va a fijarse a los ribosomas en el citoplasma y van a traducir el mensaje del RNAm y sintetizar las proteínas específicas así designadas por el núcleo. Es por tanto sobre la síntesis de RNAm en que se efectúa la diferenciación celular, existiendo mecanismos nucleares muy complejos de sustancias represoras en las células diferenciadas que impiden que el 90% del mensaje genético de una célula sea traducida por el RNAm y pasado al citoplasma para su conclusión final en síntesis proteica, sino solamente aquellas enzimas que son necesarias para la función a que se ha destinado.

## **Ciclo de la vida celular**

Todos los eventos que ocurren dentro de la reproducción celular se han englobado dentro de un período que se ha denominado ciclo de la vida celular, y se extiende desde que se ha completado una división celular hasta que se completa la próxima división celular, y por tanto abarca los eventos necesarios para producir una duplicación en los elementos estructurales que mantendrán la capacidad función de la célula, y los necesarios para llevar a cabo la división celular, hay que producir ribosomas, mitocondrias, membranas, aumento en la capacidad energética producción de los cromosomas, todo ello en un proceso muy bien correlacionado para asegurar un crecimiento balanceado. El sistema proliferativo básico se ha dividido en cuatro fases.

### **Fase G1:**

Corresponde a la fase postmitótica, y abarca el periodo correspondiente entre final de una división celular y la iniciación de la síntesis de DNA, y de proteína. Esta fase es de síntesis proteica especialmente para culminar en la siguiente, que es la duplicación del DNA.

Se caracteriza además por la amplia variabilidad en el tiempo de duración, ya que se ha demostrado que las otras fases tienen una duración bastante constante, la fase G1 puede acortarse o alargarse en relación a la rapidez de la multiplicación de las células, es decir de su tiempo de generación. Estudiándose a los epitelios intestinales se pudo observar que el tiempo de generación de las células del íleo es de 1 hora, y del esófago de 181 horas; sin embargo, el tiempo de las otras fases del ciclo celular en ambos epitelios es de diez horas: por tanto, la diferencia de tiempo observada se debe a la duración menor de la fase G1 en el íleo en comparación con la duración en el esófago. Es deducible, por tanto, que el control de la proliferación celular se lleva a cabo en algún momento de la fase G1, incluso se ha logrado observar que durante períodos activos de proliferación, esta fase es imposible medir por su acortamiento.

### **Periodo S:**

La transición de G1 a S, se inicia por la aparición de una proteína iniciadora para la producción de DNA polimerasa, posiblemente una RNA específica, es decir, es a nivel de la transcripción donde se realiza este cambio. Esta fase se va a caracterizar por la síntesis de DNA.

Luego vienen las fases G2 y M: el periodo G2 comprende el fin de la replicación del DNA con su separación, y la fase M es la mitosis con sus 4 subgrupos: profase, metafase, anafase y telofase.

En toda población celular normal existen tres grupos:

a) Células estáticas: no tienen actividad mitótica, no variando su contenido de DNA, están continuamente en fase G<sub>0</sub>.

b) Células en expansión: son células con mitosis pero muy escasas; el aumento del DNA en estos tejidos es muy lento, aumentando de tamaño el tejido muy discretamente: tiroides, páncreas.

c) Tejidos en continua renovación con abundantes mitosis y un aumento muy marcado del DNA, contrarrestado por una pérdida muy marcada de sus células: eritrocitos, células blancas, intestino, epidermis, testículo, ganglio linfático, timo.

Las células de un adulto normal se pueden dividir por tanto en tres grandes grupos en relación al ciclo celular:

- unas que se están dividiendo continuamente
- unas que dejan el ciclo celular y morirán sin dividirse
- unas que no se están dividiendo pero que lo pueden hacer si hay un estímulo apropiado como ocurre con el hepatocito después de una hepatectomía, con el linfocito al darle phyto hemaglutinina, o con las células de las glándulas salivares al darles isoproterenol.

Estos tres grupos celulares se han encontrado igualmente en las poblaciones de células cancerosas.

Un aspecto ya ampliamente conocido es que las neoplasias no se caracterizan por la rapidez de su crecimiento, sino por lo INCONTROLADO, ya que en casos de regeneración de tejidos como el hepático, el crecimiento celular es mucho más rápido, que en los tejidos cancerosos, pero este crecimiento es controlado por los mecanismos prácticamente aún desconocidos, que regulan el proceso normal de replicación celular, y que limitan este crecimiento hasta un punto determinado, posiblemente en relación a mecanismos inmunológicos, enzimáticos, hormonales, e inhibición por contacto, etc. En las neoplasias las células crecen y se dividen utilizando los mecanismos normalmente usados por las células normales, lo anormal es la pérdida de la regulación en la reproducción celular. El grado de esta pérdida es muy variable, pero raramente completa, ya que las células neoplásicas con muy pocas excepciones alcanzan los altos grados de proliferación que se observan en ciertos tejidos normales como las "stem cells" del tejido hematopoyético, o las células progenitoras de los tejidos epiteliales.

En la célula cancerosa esta pérdida del control en la reproducción celular, se acompaña de dos cambios adicionales.

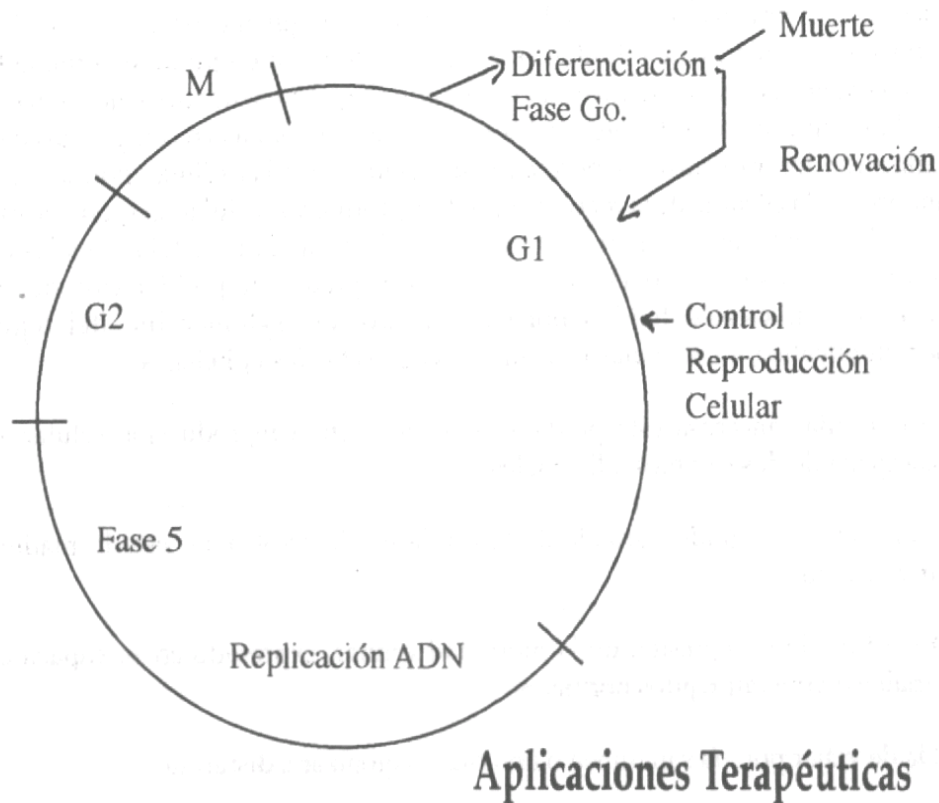
- 1) El fracaso en grado variable de la célula en desarrollar un estado maduro diferenciado.
- 2) Pérdida de la represión de la motilidad celular, expresado en su capacidad variable de invadir tejidos normales,
- 3) la de viajar por vía sanguínea o linfática y colonizar a distancia.

La primera característica de pérdida en la regulación de la división celular, es suficiente para producir un tumor benigno, se necesitan de las tres para caracterizar a una neoplasia maligna.

La característica de la migración celular puede ser observada en células normales, como son los leucocitos, pero que carecen de las otras características para constituir una neoplasia maligna.



Estas tres cualidades observadas se caracterizan, además, por ser una manifestación de una lesión transmisible a su descendencia. Y por estar presente en una relación inversa al grado de diferenciación celular, a mayor deficiencia en la diferenciación, mayor deficiencia en los mecanismos de regulación de la reproducción celular.



El dogma central de la Biología Molecular, es decir, replicación del DNA, su transcripción mediante la formación del RNA, su traslación al citoplasma, y su traducción en síntesis proteica, especialmente en la estructuración de las enzimas, elementos claves tanto para la estructura, como para la actividad metabólica de una célula, y sus posibilidades de proliferar, así como la comprensión del ciclo celular, han contribuido en el desarrollo de la quimioterapia moderna.

Teóricamente un cáncer aparece cuando una célula cambia a maligna, sea por una mutación espontánea, inducida por agentes químicos, virales o radiaciones ionizantes. El hecho de que una sola célula cancerosa pueda establecer esta fatal enfermedad, ya ha sido demostrado repetidamente en el laboratorio, por tal motivo el dogma central de cualquier tratamiento contra el cáncer, debe de consistir en remover TODO el tumor, es decir, todas las células tumorales sea mediante cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia, es decir, reducir la población de células cancerosas hasta un punto en que los mecanismos de defensa del huésped puedan terminar la erradicación del tumor.

Dr. Henry Pazos y Dr. José Velazquez  
Grupo Médico 57 Chuao Caracas. Venezuela