

VIGILANCIA INMUNOLÓGICA CONTRA EL CÁNCER: UN DOGMA CON CONSECUENCIAS INCIERTAS

Emilio Barberá Guillem

Catedrático de Histología y Biología Celular. Universidad de Valencia

Luis Antonio Castillo Sanz

DEA en Ingeniería e Innovación. Universidad Politécnica de Valencia.

RESUMEN

Fue en Grecia, alrededor del año 400 a.C., cuando se acuñó el término ‘cáncer’ tal y como lo conocemos en la actualidad. Hipócrates lo describió utilizando la palabra griega karkinos, “cangrejo”, para referirse a tumores con venas que recordaban a las patas del crustáceo (Olson, 2002). Tras más de 2.000 años de conocimiento médico sobre la existencia del cáncer y más 150 años de nuestra era moderna desde que Virchow publicará uno de los primeros trabajos científicos (Virchow, 1863), se ha desarrollado una tensa investigación sobre la patología del cáncer que acumula cientos de miles de millones invertidos de cualquier moneda, centenares de miles de investigadores involucrados y millones de artículos científicos publicados, pero seguimos sin tener resultados concluyente sobre su biología e interacción con nuestro sistema inmunitario, ni una efectividad significativa de los tratamientos desarrollados hasta la fecha. Es posible que el problema no esté en los recursos empleados, sino en las estrategias sesgadas por el dogma de la tradición en la investigación contra el cáncer. Este artículo intenta abrir un espacio crítico para la discusión de esta hipótesis.

1. INTRODUCCIÓN

La teoría geocéntrica fue una visión del universo aceptada como verdad absoluta en muchas civilizaciones antiguas. En ella se sostenía que la Tierra ocupaba el centro del Universo y que las estrellas, incluido el Sol, giraban alrededor de ella.

La teoría, desde un punto de vista sensorial, era lógica; cualquier observador veía al sol y a las estrellas aparecer por un lado del horizonte y ocultarse por el otro. Era de sentido común pensar que todos esos objetos giran alrededor del observador. Hubo científicos renombrados que aceptaron y difundieron la teoría. El mejor ejemplo es Ptolomeo, que alrededor del año 150 de la era cristiana, predicó una explicación y prueba científica para el geocentrismo en su obra ‘Almagesto’, y fue tal la defensa científica que su teoría se mantuvo en vigor hasta el siglo XVI, durante más de 1.300 años.

La aceptación casi dogmática de la tradición egocéntrica impidió durante siglos otras investigaciones astronómicas, hasta el punto de que las afirmaciones heliocéntricas de Nicolás Copérnico en su obra ‘De revolutionibus orbium coelestium’ de 1543 y de Galileo Galilei en su obra ‘Sidereus Nuncius’ de 1610 se consideraron heréticas e inaceptables en su momento y sufrieron personalmente por sostenerlas.

Hace más de 60 años, Lewis Thomas y Frank Macfarlán Burnett apuntaron a la posibilidad de que el sistema inmunitario pudiera rechazar las desviaciones cancerosas de las células, como se

rechazaban las células trasplantadas de un animal a otro (Thomas, 1959) (Burnet, 1959) y con ello se creó el dogma de la “vigilancia inmune” contra el cáncer.

2. DISCUSIÓN

Thomas era un profesor universitario, médico, político, popular e influyente, y Burnet había sido galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1960 por sus descubrimientos en inmunología, definir los conceptos inmunológicos de “lo ajeno” y “lo propio” a los ojos del sistema inmune, por lo que sus propuestas se aceptaron con entusiasmo. Sin embargo, ninguno de los dos era oncólogo, ni tampoco investigadores en cáncer; ellos solo opinaron desde una posición cualificada como celebridades, pero no especializada.

Además, como en los años 50 ya había evidencia científica de que las células involucradas en el rechazo de los injertos eran los linfocitos, y de que la respuesta era mediada por células y no por anticuerpos (Mitchison, 1953), (Billingham et al., 1953), empezó a generalizarse la idea de que los propios linfocitos eran los que sostenían la vigilancia y la lucha contra el cáncer.

La hipótesis tiene fallos desconcertantes. El más simple es que las células tumorales son propias, no ajenas, lo cual choca con el eje de la teoría básica de la respuesta inmune del propio Burnet. Este fallo se intentó, y se sigue intentando salvar proponiendo mutaciones cancerosas y síntesis aberrante de antígenos tumorales propios, pero actúan como ajenos. Pero, sobre todo, se defiende con discursos de honorable y devota fe.

Años después, en 1970, el propio Burnet publicó una lista de razones que sugerían, no probaban, la existencia de la vigilancia inmune contra el cáncer con argumentos experimentales, entre los que se incluían el rechazo de injertos de tumores procedentes de animales isogénicos, extrapolando los razonamientos a datos clínicos, y con argumentos filosóficos, pero sin pruebas científicas concluyentes (Burnet, 1970). Para entonces ya se había evidenciado la diferencia entre linfocitos T (respuesta celular) y linfocitos B (respuesta humoral o sérica de anticuerpos), argumentando que los linfocitos T eran los que sostenían la vigilancia y la lucha contra el desarrollo del cáncer.

Tal ha sido el adoctrinamiento en ese sentido que reputados investigadores como Richmond Prehn (Prehn, 1972) y Lionel Manson (Manson, 1991) sugirieron, con experimentos sólidos, que los linfocitos B contra cripto-antígenos o estructuras antigénicas ocultas en las células normales pero que se vuelven accesibles al sistema inmune en células tumorales, podría estimular el crecimiento de los tumores en lugar de combatirlos. Por esas propuestas, estos investigadores fueron denostados y sus propuestas fueron despreciadas y apartadas de la vista cotidiana del trabajo investigador por los fieles seguidores de la teoría que atribuye al sistema inmune el papel defensor acérrimo ante el desarrollo tumoral. ¿Por qué? ¿Es una cuestión de fe?

En 1960, el grupo de Klein, con Sjögren y Helström, había publicado un artículo en el que explicaba cómo, mediante tumores inducidos con metilcolantreno, les fue posible despertar una respuesta inmune antitumoral rememorando una técnica de vacunación con células tumorales irradiadas, similar a una inducción inmune activa (Klein et al., 1960). Pero en 1977, investigadores del mismo grupo publicaron datos menos optimistas, pero realistas (Klein et al., 1977). Estos hallazgos aumentaron la esperanza de una inmunoterapia del cáncer, teoría iniciada por W. Coley en 1896 utilizando inyecciones intratumorales de ciertas bacterias o sus toxinas (Coley, 1896) que resultó fallida y olvidada. Años más tarde, se publicaron algunos artículos en revistas como Nature en 1996 (Leach et al., 1996), Journal of Immunotherapy en 2013 (Dai et al., 2013), o The Journal of Clinical Investigation en el mismo año (Willimsky et al., 2013) que utilizando un lenguaje científico y optimista, volvió a estimular la esperanza en posibles formas de inmunoterapia contra el cáncer.

En el año 2002, Dunn et al. (Dunn et al., 2002) reformularon la hipótesis de inmunovigilancia en el concepto de inmunoedición del cáncer, proponiendo que la función del sistema inmunológico es tanto

de protección como de modelado hasta que el tumor consigue escapar activando rutas moleculares. Aunque los autores proponen un modelo que explica el cáncer como un proceso evolutivo dirigido parcialmente por el sistema inmune (eliminación, equilibrio y escape), la contribución conceptual real sigue siendo la defensa de la teoría de la inmunovigilancia.

En el año 2010, Carl H. June introdujo un avance en la inmunoterapia anti-cáncer mediante linfocitos T con los primeros tratamientos experimentales. Sí, linfocitos T, pero modificados en el laboratorio con un receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Con ello, la idea de que los linfocitos T atacan las células neoplásicas se hizo realidad mediante una sofisticada técnica con la que se modifica el genoma de una población selecta de linfocitos T en el laboratorio, fuera del cuerpo del paciente, a quien se le inyecta tras la modificación, para que ataquen a las células neoplásicas a las que apunta la modificación genómica de las células T. Al Dr. Carl H. June no se le ha otorgado el Premio Nobel hasta la fecha pero es un pionero en la inmunoterapia contra el cáncer con el desarrollado las CAR-T cells, por el momento limitada a las neoplasias líquidas.

En 2014, en un alarde de ortodoxia, A. Cortay publicó un amplio artículo exponiendo de forma optimista las supuestas razones para defender la teoría de la vigilancia inmune (Corthay, 2014) aunque en la introducción ya incluía la primera alarma teórica, al afirmar que “la función de la inmunidad contra patógenos externos, ajenos, está bien demostrada, pero que su acción contra los tumores, como células propias, no está aún defendida o probada con datos convincentes”. Aun así, cita lo que llama “evidencias” que sostienen la teoría de la vigilancia inmune, con ocho argumentos: los roedores y humanos inmunodeficientes desarrollan tumores con mayor frecuencia; los pacientes que han recibido un trasplante de órganos y han sido tratados con agentes inmunosupresores, son más proclives a desarrollar tumores; los pacientes infectados con virus del SIDA padecen cáncer con más frecuencia; el número y clase de las células del sistema inmune que infiltran el tumor se relaciona con el pronóstico; algunas células tumorales expresan moléculas codificadas por genes mutados; las células tumorales acumulan mutaciones que (supuestamente) les permiten evadir al sistema inmune; los linfocitos que expresan el receptor NKG2D, propio de las células T y NK, son capaces de reconocer células normales que sufren “estrés” y las eliminan; hay estrategias terapéuticas prometedoras, basadas en alterar algunas funciones clave de los linfocitos T, mediante el bloqueo de moléculas como CTLA-4, PD-1, o PD-L1. Y el autor concluye: “por lo tanto, hay evidencias convincentes de que la función primaria del sistema inmune es conferir protección contra el cáncer”.

Razonando un poco, con mentalidad abierta y comprensiva, se puede llegar a la conclusión de que esas ocho evidencias no son convincentes; son más bien muy discutibles. Son, en todo caso, sugerentes de que hay algo entre el sistema inmune y el cáncer, nada más, y su conclusión sobre cuál es la función primaria del sistema inmune es inaceptable desde un punto de vista objetivo y riguroso.

Admitido el dogma de que las células T rechazan los conatos tumorales que puedan despertarse durante la vida de los animales, miles de experimentos han sido publicados aportando información de dudosas consecuencias sobre los recursos inmunológicos que los organismos superiores despliegan para corregir el cáncer. Aun así, se insiste en el dogma como un mantra, hasta el punto de que en medios de masas como Internet se encuentran afirmaciones tan categóricas como por ejemplo: “el cáncer se desarrolla porque el sistema inmune falla y no cumple con su trabajo de atacar células defectuosas, permitiéndoles que se dividan y crezcan”. Esta es una afirmación típica, en lenguaje popular, cargada de maniqueísmo, carente de respaldo científico probado.

En 2018, los inmunólogos James P. Allison (Estados Unidos) y Tasuku Honjo (Japón) fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina, por sus descubrimientos: “of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation”, traducido, “la inhibición de la inmuno-regulación negativa”. Complicado concepto que recuerda a aquel alcalde de un pueblo de Euskadi que pidió una votación en estos términos: “quién no quiera votar no, que no levante la mano”.

La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska los eligió a estos científicos por sus propuestas de terapias, por sus descubrimientos trascendentales y porque establecieron un principio completamente nuevo en el campo de la oncología, a saber: “aprovechar la capacidad del sistema inmunitario para atacar más agresivamente las células cancerígenas, levantando el freno de las células inmunitarias”. Con ello, las moléculas CTLA-4 y PD-1 subieron definitivamente al podio de los candidatos a dianas para desarrollar nuevos medicamentos antineoplásicos, por estar ambas involucradas en la supuesta moderación del ataque de los linfocitos T a las células tumorales. Desde entonces, y con esa idea, los inhibidores de la función de CTLA-4 han dado resultados en el tratamiento del melanoma avanzado, mientras que los agentes que bloquean la función de PD-1 han mostrado eficacia en diversos tipos de cáncer, como el de pulmón, el renal y algunos linfomas.

Pero, como con todos los nuevos ensayos terapéuticos, estos se consideran efectivos si demuestran al menos extensiones discretas de la vida esperable de los pacientes, aunque estos experimenten pérdidas notables de la calidad de vida y reportan escasas curaciones en sentido estricto, es decir, la desaparición completa de la enfermedad y la restitución íntegra de las funciones.

Desde el punto de vista médico, se ha forjado la idea dominante de que la solución del cáncer pasa por exterminar las células neoplásicas mediante herramientas físicas, moléculas químicas, o una estimulación exacerbada del supuesto mecanismo de defensa natural (vigilancia inmunológica) contra las transformaciones malignas como si de un ejército de aniquilación se tratara que, finalmente, en un porcentaje demasiado alto de la población, las muchas apuestas terapéuticas se pierden una tras otra hasta crear una sensación de impotencia y una frustración desesperante cada vez que falla un tratamiento. Lo más que se ha obtenido hasta hoy, desgraciadamente, son victorias pírricas; porcentajes de tasas de supervivencia a 5 años generalmente bajos que disminuyen dramáticamente con el estadio de desarrollo del tumor, victorias que se disfrazan de mejoras clínicas inestables o una suspensión temporal del desarrollo del tumor, si bien, los casos de tumores con alta tasa de supervivencia se sostienen principalmente en una detección precoz y procedimientos quirúrgicos para eliminar las células tumorales.

Y esto ocurre en el siglo XXI, tras más de dos milenios desde que Hipócrates empleara el término cáncer, tras cientos de miles de millones invertidos, tras la participación de decenas de miles de investigadores dedicados a obtener una solución médica y más de tres millones de publicaciones científicas sobre cáncer recogidas en las principales bases bibliográficas globales indexadas (PubMed/MedLine, Web of Science o Scopus) de las cuales, más del 60 % de los artículos se han publicado después del año 2000, alcanzando en la actualidad cuotas de producción científica de más 40.000 al año. Con aparentemente menos años de investigación y menos personal dedicado a ello, se está descubriendo el origen del universo y, en poco tiempo, algunos hombres pondrán sus pies en otros planetas del sistema solar.

Decía el famoso físico teórico, Richard Feynman, que llegar a la Luna era un problema incomparablemente menor que resolver el cáncer. Feynman explicaba que los problemas de ingeniería son difíciles, pero conceptualmente simples, porque se conocen bien las leyes físicas y se puede calcular todo con precisión y construir máquinas que sigan esas leyes, mientras que los problemas biológicos son extraordinariamente complicados, dado que primero es necesario comprender bien sistemas biológicos enormemente complejos para alcanzar una solución.

Con la comparación, Feynman intentaba dimensionar el problema, pero ¿qué más da? ¡Algo falla en la investigación del cáncer! Los recursos empleados superan con creces a los destinados a físicos, matemáticos y astrónomos, y no es posible que los cientos de miles de investigadores en cáncer sean menos inteligentes o menos hábiles que sus colegas científicos de otras disciplinas. O a lo mejor sí. ¿Es posible que los personajes con menos talento del mundo científico se dediquen a la investigación del cáncer? ¿Por qué no? Fenómenos enigmáticos se dan en la historia de la humanidad, pero cuesta creerlo desde un punto de vista estadístico y probabilístico. Manteniendo un respeto equidistante hacia toda clase de investigadores, el promedio de los oncólogos debe ser tan brillante como el de los demás

científicos. Así que solo por probabilidad simple, los resultados deberían ser igual de brillantes que en otros campos de investigación.

Es posible que el problema no esté en las personas, sino en las investigaciones mismas basadas en un dogma de la tradición equivocado. Como ejemplo histriónico, si se siguiera creyendo en el geocentrismo, los mejores científicos habrían fracasado una y otra vez en la misión de alcanzar la Luna y se argumentaría que el universo entero conspira en su contra. Si un dogma científico limita demasiado el espacio de posibles hipótesis para resolver un problema, por muchos recursos que pongamos, es posible que la ciencia tarde mucho en encontrar una solución correcta. Thomas Kuhn, historiador y filósofo de la ciencia, decía en su libro 'The Structure of Scientific Revolutions' (Kuhn, 1962), que la ciencia suele trabajar dentro de un paradigma o un conjunto de teorías, métodos y supuestos aceptados y que la investigación científica normal está dirigida a la articulación de fenómenos y teorías que el paradigma ya suministra. Mientras el paradigma funciona, los científicos resuelven problemas dentro de él, pero si el paradigma era incorrecto o demasiado restrictivo se acumulan 'anomalías' hasta la aparición de un nuevo paradigma.

3. CONCLUSIONES

Tras una extensa investigación de más de 150 años sobre la biología y la patología del cáncer, se ha demostrado que existe una interacción entre las células del sistema inmune y las células tumorales, ya sean éstas incipientes o consolidadas.

La idea de que el sistema inmune vigila y combate el desarrollo de las neoplasias es solo una especulación. Si las células del cáncer "engañan" a las células del sistema inmune o se "escapan" de sus acciones, ello sólo representa formas antropológicas de las acciones de las propias células.

La realidad es que no se conocen las reglas fisiológicas de la interacción entre ambas poblaciones celulares. De lo que sí se tiene consciencia es que las células tumorales son nuestras células y que el conocimiento de detalles moleculares de ciertas interacciones sólo son fotogramas aislados de una película de contenido desconocido, que permiten especular sobre supuestas secuencias, pero no explicar el contenido y mensaje de su historia.

No podemos simplificar la interacción entre nuestro sistema inmunológico y nuestras células tumorales mediante el dogma de la vigilancia inmunológica, siendo conscientes de que el sistema inmune es una de las obras más sofisticadas de la biología humana, clave tanto para la supervivencia como para la evolución de la especie (Barreiro et al., 2010), y que lejos de ser un ejército de defensa, funciona como un auténtico cuerpo de ingenieros biológicos encargado de supervisar, mantener y optimizar el equilibrio del organismo, evaluando el estado de los tejidos, coordinando la reparación tras el daño, guiando los procesos de regeneración y diferenciación celular, y regulando la convivencia con microorganismos beneficiosos que forman parte de nuestro ecosistema interno, con una tarea principal, preservar la cooperación entre miles de millones de células, garantizando que cada una cumpla su función dentro del conjunto.

Se atribuye a otro físico tan notable como Albert Einstein la afirmación de que "seguir repitiendo lo mismo y esperar resultados diferentes es la forma más evidente de la locura". ¿No convendría cambiar de modus operandi o de paradigma para obtener nuevos resultados?. La clave podría estar en los resultados obtenidos por autores como Prehn y Manson que se enfrentaron al dogma establecido, como en su día lo hicieron Copérnico y Galileo que consiguieron cambiar el paradigma y generaron una revolución científica.

4. REFERENCIAS

- BARREIRO, L. B. & QUINTANA MURCI, L., (2010). From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 17-30. doi:10.1038/nrg2698.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., & MEDAWAR, P. B., (1953). Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 172: 603–606.
- BURNET, F.M., (1959). *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Nashville: Vanderbilt University Press.
- BURNET, F.M., (1970). The Concept of Immunological Surveillance. *Progr. exp. Tumor Res.*, vol. 13, pp. 1-27.
- COLEY, W., (1896). Further observations upon the treatment of malignant tumors with the toxins of erysipelas and *Bacillus prodigiosus* with a report of 160 cases. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*; 7:157.
- CORTHAY, A., (2014). Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* May 12;5:197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197. eCollection 2014.
- DAI, M., WEI, H., YIP, Y., ET AL., (2013). Long-lasting complete regression of established mouse tumors by counteracting Th2 inflammation. *J Immunother.* 2013; 36:248–257.
- DUNN, G.P., BRUCE, A.T., IKEDA, H., OLD L.J., SCHREIBER, R.D., (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology.* 2002;3(11):991-998. DOI: 10.1038/ni1102-991
- KLEIN G., SJOGREN H.O., KLEIN E., HELLSTROM K.E., (1960). Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res*; 20:1561–1572.
- KLEIN, G., KLEIN, E., (1977). Rejection of virus-induced tumors and nonrejection of spontaneous tumors: a lesson in contrasts. *Transplantation Proceedings.* Mar;9(1):1095-1104.
- KUHN, T. S., (1962). *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press.
- LEACH, D. R., KRUMMEL, M. F., ALLISON, J. P., (1996). Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Nature.* 1996; 22:271.
- MANSON, L.A., (1991) Does antibody-dependent epitope masking permit progressive tumour growth in the face of cell-mediated cytotoxicity? *Immunology Today.* 12(10):352–355.
- MITCHISON, N. A., (1953). Passive transfer of transplantation immunity. *Nature*, 171: 267–268.
- OLSON, J. S., (2002). *Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History*. Johns Hopkins University Press.
- PREHN, R.T., (1972). The immune reaction as a stimulator of tumor growth. *Science.* 76(4035):170–171.
- THOMAS, L., (1959). Discussion. In: Lawrence HS (ed.), *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*. New York: Hoeber-Harper, pp. 529–532.
- VIRCHOW, R., (1863–1867). *Die krankhaften Geschwülste. Dreißig Vorlesungen*, Berlin: August Hirschwald.
- WILLIMSKY, G., SCHMIDT, K., LODDENKEMPER, C., GELLERMANN, J., BLANKENSTEIN, T.G., (2013). Willimsky, Schmidt, K, Loddenkemper, C., Gellermann, J., Blankenstein, T. Virus-induced hepatocellular carcinomas cause antigen-specific local tolerance. *The Journal of Clinical Investigation.* 2013; 3:123.