

¿POR QUÉ TENER FIEBRE DE VEZ EN CUANDO NOS PROTEGE CONTRA EL CÁNCER? SISTEMA INMUNE Y CÁNCER

Fuente: Itz'ar González de Arriba.

Resumen: La salud del sistema inmune es clave a la hora de preservar un buen estado de salud. En esta entrada verás en concreto como tu sistema inmune puede tener un efecto preventivo contra el desarrollo del cáncer.

SISTEMA INMUNE:

Biología del sistema inmune. El sistema inmune (SI) tiene dos componentes intercomunicados: Inmunidad innata o inespecífica e inmunidad adquirida o específica con dos componentes complementarios: humoral (efectuada por células B secretoras de anticuerpos) y celular (por linfocitos T CD4+ y CD8+). Las células del sistema inespecífico, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (CPA) inician y amplifican las respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los linfocitos T ayudadores (T CD4) del SI específico quién decide qué tipo de inmunidad específica o adquirida actuará, si la humoral o la celular: Th2 o Th1 (2).

Los linfocitos Th1 producen IL-2 (3) e IFN- γ (4) que activan macrófagos, células NK, CD4 y CD8 efectores de la inmunidad celular, mientras que las clonas Th2 secretan IL-4 (5), IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por los linfocitos B, así: IL4 induce la síntesis de inmunoglobulina G (IgG) 1, 3 y 4; IL5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las CPA y macrófagos además de fagocitar y presentar antígenos modulan la inmunidad específica (5), secretando IL-12 que estimula la producción de IFN- γ y células Th1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan clonas Th2. Esto es muy importante porque la inmunidad específica celular Th1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus, micobacterias y tumores y las clonas Th2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes y opsonizantes de gérmenes extracelulares (6) y además porque la polarización Th1/Th2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citocinas que generan células Th1 inhiben el desarrollo de Th2 mientras que las interleucinas que generan células Th2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de

las Th1, esto es de vital importancia clínica porque al generarse células que no respondan con el grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es desviada o errónea, no efectiva para eliminar el antígeno e incluso dañina para el paciente.

CÁNCER Y TH2:

Aunque el mecanismo de las respuestas antitumorales son muy complejas, los datos recientes sugieren un papel central de las células T CD4+ (7). En este contexto, las respuestas orientadas a Th2 no promueven actividad tumoricida mediada por células; parecen además contribuir a la ineficacia de la respuesta antitumoral (8). Esto ha sido sustentado por la observación de algunos agentes quimioterapéuticos que pueden ejercer su actividad benéfica por cambio del patrón de citoquinas alrededor de una lesión tumoral de Th2 a Th1 (9).

Las vías Th1 suelen producir la activación de los linfocitos T citotóxicos (Tc), las células NK, macrófagos y monocitos, que pueden atacar las células cancerosas y, en general defender contra los tumores (10). La IFN-gamma y otras citocinas Th1 son generalmente más bajas en pacientes con cáncer avanzado, mientras que el marcador Th2 IL-4 puede ser mayor o igual (11). Los nódulos de cáncer de pulmón de células no pequeñas recién retirado de los pacientes expresaron un marcado desequilibrio hacia Th2, al igual que las muestras de IL2 de biopsias de carcinomas de células basales en pacientes con cáncer de próstata, que fue baja (Th1) y se encontraron muestras elevadas de IL-10 (12). El aumento de la IL-10 es un factor común en el cáncer (10).

IL-10 tiene una variedad de efectos supresores que incluyen inhibición de la producción de citoquinas Th1, bajo la regulación de CPA y la función de las células NK, y la reducción de la proliferación global de las células T. Especialmente bajo la influencia de IL-4 (Th2), las células tumorales al parecer regulan hasta la IL-10, que suprime las células cercanas asesinas NK. Se han documentado tumores derivados de IL-10: el linfoma, carcinoma de ovario, el melanoma, el neuroblastoma, el de células renales y el carcinoma de colon (13). IL-12 es otra citocina que puede ser regulada por células Th1 e inhibe Th2. Una relación IL-12/IL-10 baja se encontró en pacientes con cáncer de cuello uterino (10). Estudios clínicos recientes sugieren que elevados niveles de IL-10 es un factor predictivo de mal pronóstico. Por tanto IL-4 e IL-10 está demostrado que son inhibidores de Th1 y promotores de la actividad de Th2, que es la capacidad reconocida del tejido canceroso para suprimir la inmunidad (13).

Anti-citocinas para el tratamiento del cáncer están actualmente en curso, incluida la posible inserción de genes pro-Th1 en los tumores. Sin embargo, lo que agrava el tema de los desequilibrios de citocinas es la contribución desconocida, pero probablemente considerable de las sustancias no-citocina producida por los tejidos del tumor para ayudar a suprimir la actividad de las células Th1. Como los interferones, las interleucinas son citocinas que ocurren naturalmente en el cuerpo y se pueden hacer en el laboratorio. Se han identificado muchas interleucinas; la interleucina-2 (IL-2 o aldesleucina) ha sido la que se ha estudiado con mayor amplitud en el tratamiento del cáncer. La IL-2 estimula el crecimiento y la actividad de muchas células inmunes, como los linfocitos, que pueden destruir células cancerosas. La FDA ha aprobado la IL-2 para el tratamiento de cáncer de riñón metastático y de melanoma metastático. Los investigadores siguen estudiando los beneficios de las interleucinas para tratar otros cánceres diversos, como el cáncer colorrectal, el de ovarios, de pulmón, de cerebro, de seno, de próstata, algunas leucemias y algunos linfomas. En la actualidad no hay evidencia y la hipótesis Th1/Th2 carece de apoyo definitivo de la literatura en cáncer (14).

HIPÓTESIS BASADA EN LA EVIDENCIA:

Experimentalmente, la polarización Th1 se transforma rápidamente a una posición dominante Th2 a través de agotamiento de glutatión intracelular, y viceversa. El mercurio agota el glutatión y polariza hacia el dominio Th2. Varios nutrientes y las hormonas influyen en el balance Th1/Th2 mensurable, como los esteroides vegetales, la melatonina, los probióticos, la progesterona, y los minerales selenio y zinc. La cadena larga omega-3, los ácidos grasos EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) tiene efectos antiinflamatorios que parecen no tener que ver con un efecto Th1/Th2 específico (15).

Y POR ESO TENER FIEBRE UNA VEZ AL AÑO INDICA QUE NUESTRO SISTEMA INMUNE TH1 FUNCIONA BIEN Y HAY MENOS POSIBILIDADES DE DESARROLLAR CÁNCER. OTRA COSA ES LOS QUE TIENEN FIEBRE MUCHAS VECES O CATARROS O ENFERMAN CONTINUAMENTE PORQUE ESO SIGNIFICA PRECISAMENTE QUE EL TH1 NO FUNCIONA BIEN Y NO PUEDE LUCHAR EL ORGANISMO CONTRA LOS VIRUS BANALES QUE CADA DÍA PENETRAN EN ÉL.

1. Bibliografía:
2. Paul WE, Seder RA. Lymphocytes responses and cytokines. Cell 1994; 76:241-251.
3. Barrett, JT TEXTBOOK OF IMMUNOLOGY (St. Louis: The CV Mosby Company, 1978), p. 320.

4. Sato M, Goto S, Kaneki R, et al. Alteración de la producción de citocinas Th1 y aumento en la frecuencia de subconjuntos Th2 en CMSP de pacientes con cáncer avanzado. *Contra el cáncer Res* 1998; 18:3951-3955.
5. Filella X, Alcover J, Zarco MA, et al. El análisis de las citocinas tipo T1 y T2 en los pacientes con cáncer de próstata. *Próstata* 2000; 44:271-274.
6. Huang M, Wang P, Lee J, et al. Humanos con células pequeñas de cáncer de pulmón expresan un patrón de citoquinas tipo 2. *Cancer Res* 1995; 55:3847-3853.
7. Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, Lowenstein C, Pardoll D, Levitsky H. The central role of CD4+ T cells in the antitumor response. *J Exp Med* 1998; 188: 2357-68.
8. Roussel E, Gingras MC, Grimm EA, Bruner JM, Moser RP. Predominance of a type 2 intratumoral immune response in fresh tumour-infiltrating lymphocytes from human gliomas. *Exp Immunol* 1996; 105: 344-52.
9. Inagawa H, Nishizawa T, Honda T, Nakamoto T, Takagi K, Soma G. Mechanisms by which chemotherapeutic agents augment the antitumor effects of tumor necrosis factor involvement of the pattern shift of cytokines from Th2 to Th1 in tumor lesions. *Anticancer Res* 1998; 18, 3957-64.
10. Shurin MR, Lu L, Kalinski R, et al. Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy. *balance Th1/Th2 en el cáncer, el trasplante y el embarazo. Springer Semin Immunopathol* 1999; 21:339-359. [Springer Semin Immunopathol 1999;21:339-359.](#)
11. Sato M, Goto S, Kaneki R, et al. Alteración de la producción de citocinas Th1 y aumento en la frecuencia de subconjuntos Th2 en CMSP de pacientes con cáncer avanzado. *Contra el cáncer Res* 1998; 18:3951-3955.
12. Filella X, Alcover J, Zarco MA, et al. El análisis de las citocinas tipo T1 y T2 en los pacientes con cáncer de próstata. *Próstata* 2000; 44:271-274.
13. Huang M, Wang P, Lee J, et al. Humanos con células pequeñas de cáncer de pulmón expresan un patrón de citoquinas tipo 2. *Cancer Res* 1995; 55:3847-3853.
14. Instituto Nacional del Cáncer en [Http://www.cancer.gov/clinical trials/](http://www.cancer.gov/clinical_trials/). University of Bonn, Medical Center.
15. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003 Aug;8(3):223-46.

