



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA

EFECTO DEL SASP DE CÉLULAS TUMORALES SOBRE MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGIA MÉDICA

AUTORAS: CYNTHIA GONZALEZ PEÑA - JAVIERA SOTO DIAZ

PROFESOR GUIA: DR. BG. CLAUDIO VALENZUELA CABEZAS

CO-GUÍA: DR. TM. RODRIGO MOORE CARRASCO

TALCA, CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

DEDICATORIA

A mí y a mi madre Carmen por nuestra fuerza, perseverancia y resiliencia.

Cynthia González Peña

*A mis padres, quienes me han apoyado a través de este largo proceso con su amor y
contención todo momento.*

*A mis sobrinos, que representan el futuro, perseverancia y dedicación en cada paso que
doy.*

Javiera Soto Díaz

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestro profesor guía el Dr. Claudio Valenzuela Cabezas y nuestro profesor co-guía el Dr. Rodrigo Moore Carrasco, quienes nos brindaron su apoyo y conocimientos.

Agradecemos a nuestros padres por otorgarnos la posibilidad de haber llegado hasta esta instancia, por todo su esfuerzo y a la vida por permitirnos contemplar y culminar este proceso de la mano de nuestros maestros de luz.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS	8
3.1 OBJETIVO GENERAL	8
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	9
4. MARCO TEÓRICO	10
5.1 CÁNCER	10
5.2 SENESCENCIA CELULAR	14
5.3 FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA (SASP)	20
5.4 CÁNCER Y QUIMIOTERAPIA	27
5.5 DROGAS Y SENESCENCIA	29
5.6 SISTEMA INMUNE Y CÁNCER	35
5.6.1 RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO AL CÁNCER	37
5.7 POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS	40
5.7.1 MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMOR (MATs)	46
5. CONCLUSIÓN	51
7. BIBLIOGRAFÍA	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efectos del aclaramiento inmunológico de las SC en la salud y el envejecimiento.....	18
Figura 2. Principales factores y componentes del SASP.....	22
Figura 3. Esquema resumen de las funciones del SASP en células senescentes.	26
Figura 4. Progresión de células de tejido normal a células cancerosas con participación de la respuesta inmune innata o inespecífica.....	37
Figura 5. Estados de polarización de los Macrófagos.	43
Figura 6. Mutaciones de p53 afectan el microambiente tumoral.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mortalidad a nivel mundial según localización principal del cáncer y nivel de Desarrollo económico 2012	11
Tabla 2. Recopilación de las células del sistema inmune que participan del clearance de células senescentes.	16
Tabla 3. Factores y efectos del SASP en células inmunitarias.....	23

1. RESUMEN

El cáncer gástrico es un adenocarcinoma que se diferencia según su histología en intestinal que afecta principalmente a hombres y difuso que afecta más a jóvenes, es una patología con elevada incidencia en nuestro país, que comienza como un cuadro de gastritis y termina como cáncer invasivo mortal. Nuestro sistema inmune detecta células tumorales e incluso las puede eliminar, pero existen ocasiones donde se suprime el sistema inmune, ya que la carcinogénesis altera el genoma y mecanismo celulares, por lo que se pierda la capacidad de respuesta antitumoral o su eliminación tumoral respectivamente.

La senescencia es la pérdida irreversible de la capacidad proliferativa de células que se mantienen en un estado metabólicamente activo, es inducida por el acortamiento de los telómeros o por respuesta al estrés. Estas células presentan cambios morfológicos, aumento de ciertas proteínas, como la p16INK4a que es usado como marcador de senescencia celular. También producen fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP, *senescent-associated secretory phenotype*), que es un conjunto de factores de señalización solubles o proteínicos y componentes insolubles o no proteínicos; las células que pertenecen a este fenotipo estimulan la eliminación de células envejecidas o bien, mantienen, incluso exacerban el estado senescente..

Los macrófagos son células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), forman parte de la inmunidad innata. Su polarización ocurre durante la inflamación, esta puede ser hacia M1 (microbicida) o M2 (antiinflamatorio) dependiendo de la cantidad y el tiempo que se expongan a las citocinas y los factores que se activen. El efecto pleiotropico y las características del microambiente tumoral son cruciales para la proliferación de los macrófagos asociados a tumor y su fenotipo en senescencia.

PALABRAS CLAVE: Senescencia, SASP, cáncer gástrico, monocitos, macrófagos, sistema inmune.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado una enfermedad crónica y la segunda causa de muerte en el mundo. Específicamente el cáncer gástrico corresponde principalmente a adenocarcinoma, que se ha diferenciado según su histología en dos tipos, 1) cáncer gástrico intestinal, que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y 2) difuso, que se origina en la mucosa gástrica.

El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino, mientras que el difuso se presenta en sujetos más jóvenes. Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres, es reconocido como un problema y prioridad de Salud Pública para el país.(1)

Se han descrito varios mecanismos celulares que podrían generar la carcinogénesis, dentro de estos podemos señalar la acumulación de células senescentes en el organismo. La senescencia es la pérdida irreversible de la capacidad proliferativa de células que se mantienen en un estado metabólicamente activo necesario para su supervivencia, el cual en seres humanos sanos y jóvenes tiene efectos beneficiosos como suprimir células malignas, pero mientras más envejecemos estos se tornan negativos. Las células senescentes se acumulan y colaboran al deterioro del microambiente en el que se encuentran, estas características se le atribuye al fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP), que es un conjunto de factores que pueden dividirse en dos categorías principales: factores de señalización solubles o proteínicos (interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento y proteasas) y componentes insolubles o no proteínicos (ERO).

Durante el proceso inflamatorio, en la fase tardía, llegan células inmunes procedentes de la sangre y tejidos circundantes como basófilos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y monocitos que se diferencian a macrófagos y estos responden con fenotipos macrófagos tipo 1 (M1) y Macrófagos tipo 2 (M2).

Los macrófagos son células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), pertenecen a la serie mielocítica, se localizan al interior y fuera de los órganos linfáticos, su período de vida y fenotipo dependen de su origen y microambiente.(2) Forman parte de la inmunidad innata. En la actualidad se considera que intervienen en tres funciones preponderantes del hospedero: inflamación-regeneración de tejidos, procesos inmunológicos y homeostasis.(3)

Desde el punto de vista funcional, se dividen las células del SMF en dos grandes grupos: macrófagos tipo 1 (M1) y macrófagos tipo 2 (M2). Tratamiento con INF- γ o LPS induce macrófagos M1, que se consideran proinflamatorios y secretan TNF- α , IL-1 β , IL-12, que promueven la generación de linfocitos Th1, especies reactivas de oxígeno y derivadas de óxido nítrico y pueden destruir células tumorales. Mientras que el tratamiento con IL-4 o IL-13 induce M2, los cuales secretan interleucinas antiinflamatorias como la IL-10, y factor de crecimiento semejante a insulina, promueven regeneración de tejidos y angiogénesis. Es importante considerar que estas células pueden cambiar de fenotipo, por ejemplo, la fagocitosis de células en apoptosis por macrófagos de tipo M1, los desactiva y puede transformar en macrófagos tipo M2.(4)

Es ampliamente conocido que los macrófagos pueden favorecer el desarrollo de las neoplasias por diferentes mecanismos. En este sentido podemos mencionar a los MATs (macrófagos asociados a tumor) pueden ser proinflamatorios al producir INF- γ , IL-1, IL-6 y poseer actividad antitumoral, así como correlacionarse con buen pronóstico, pero en una gran variedad de tumores como en cáncer de mama, próstata, ovario, cérvix, pulmón y melanoma cutáneo, los, MATs son considerados antiinflamatorios y se relacionan con un pronóstico pobre.(5)

La finalidad de este trabajo de investigación original es estudiar el efecto del SASP durante el desarrollo del cáncer sobre la polarización de M1 y M2, así como distinguir los posibles impactos durante su actividad inmunológica

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el rol del fenotipo secretor asociado a senescencia en el comportamiento de los macrófagos M1 o M2 durante la progresión del cáncer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar el efecto del fenotipo secretor asociado a la senescencia en la polarización de M1 o M2 en presencia del SASP.
2. Estudiar el microambiente tumoral involucrado en la activación de macrófagos.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se está realizando una revisión bibliográfica con la información disponible en la literatura acerca de los efectos que puede aportar la senescencia en la interacción de células tumorales con células del sistema inmune como macrófagos.

Para ejecutar esta revisión se utilizaron bases de datos bibliográficas de acceso libre y especializado en ciencias de la salud y revistas científicas como es Pub Med, Scielo, Scopus. Además, utilizamos páginas gubernamentales de salud en Chile como ISP (Instituto de salud Pública) o de la OMS (Organización mundial de la salud).

Para llevar a cabo esta revisión se establecieron palabras claves al momento de la búsqueda en las bases de datos como senescence, macrophages, tumor cells, cáncer, SASP. Los artículos científicos referentes a nuestro tema de revisión son comprendidos desde el año 2000 en adelante, siendo los más antiguos (2000 a 2010) utilizados para referir conceptos y funcionalidades básicas de sistema inmune o cáncer, en cambio los estudios más recientes y actualizados (desde 2010) que refiriesen interacciones moleculares, se utiliza este rango de años con la finalidad de entregar y reunir la información disponible más actual relacionada con nuestro tema de investigación bibliográfico.

Criterios de exclusión: Se excluyeron artículos científicos y documentos cuya publicación haya sido previa al año 2000 o que proviniesen de bases de datos no acreditadas ni prestigiosas en la investigación científica.

4. MARCO TEÓRICO

5.1 CÁNCER

El cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte en todo el mundo, según estimaciones de la Agencia para la Investigación en Cáncer. Para el 2018 se estima que una de cada 6 muertes se deba a cáncer, causando más muertes que el VIH-SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas, lo que se traduce en 9,5 millones de muertes anuales y un promedio de 26.000 personas fallecidas por día por esta causa.

En el 2016 el cáncer constituyó el 16% del total de muertes a nivel mundial, proyectándose un crecimiento significativo en las cifras hacia el final de la siguiente década, debido principalmente al crecimiento y envejecimiento de la población mundial. En este contexto, se espera que, al no existir una mejora sustancial en el control del cáncer, la cifra de defunciones aumente a 13,1 millones de muertes a nivel mundial al año 2030.(6)

Cuando se analizan los cánceres más comunes en las regiones con ingresos medios o bajos, los cánceres de pulmón (682.000 muertes), hígado (440.600 muertes) y estómago (362.300 muertes) predominan, representando el 48% de muertes totales por la enfermedad. Mientras, en los países con ingresos altos, el cáncer de pulmón es ahora la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres (209.900 muertes), seguido por cáncer de mama (197.600 muertes). El orden es inverso en los países con ingresos medios o bajos como se observa en la Tabla1.

En Chile, el cáncer constituye la segunda causa de muerte de la población y la primera fuente de enfermedad por lo que se establecieron estrategias con objetivos sanitarios en busca de mejorar la salud de la población chilena. Sin embargo, ha existido un aumento

progresivo, durante los últimos 25 años en casi todas las causas específicas de mortalidad por cáncer.

Las principales causas de muerte en hombres son cáncer de estómago, cáncer de próstata y de pulmón. En el caso de las mujeres, en primer lugar se encuentra el cáncer de mama, seguido del cáncer del pulmón, vesícula y vías biliares y estómago. (7)

Tabla 1. Mortalidad a nivel mundial según localización principal del cáncer y nivel de Desarrollo económico 2012

Nivel	Muertes por cáncer	
	Hombres	Mujeres
Mundial	Pulmón, Bronquios y Tráquea 1.098.700	Mama 521.900
	Hígado 521.000	Pulmón, Bronquios y Tráquea 491.200
	Estómago 469.000	Colon y Recto 320.300
Países con ingresos altos	Pulmón, Bronquios y Tráquea 416.700	Pulmón, Bronquios y Tráquea 209.900
	Colon y Recto 175.400	Mama 197.600
	Próstata 142.000	Colon y Recto 157.800
Países con ingresos medios o bajos	Pulmón, Bronquios y Tráquea 682.000	Mama 324.300
	Hígado 440.600	Pulmón, Bronquios y Tráquea 281.400
	Estómago 362.300	Cérvico Uterino 230.200

Tomada de Plan Nacional de Cáncer 2018-2028.

En cuanto al cáncer gástrico es una de las patologías causales de muerte más común en Chile, de alta incidencia y elevada mortalidad. En estos pacientes se desarrolla un proceso carcinogénico secuencial de varios años, manifestándose inicialmente como gastritis crónica, luego atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y por último cáncer invasivo.(8)

El cáncer gástrico es genético y fenotípicamente heterogéneo, lo que podría explicarse por las células iniciadoras de tumores gástricos (GATIC) que interactúan con factores genéticos / epigenéticos y micro ambientales. La identificación de los GATIC se realiza a partir de tres aspectos principales: los marcadores de la superficie celular, el potencial de eflujo y la quimioterapia de los GATIC.(9)

El sistema inmunológico tiene por un lado la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. La respuesta inmunológica ante el crecimiento tumoral ocurre a través del reconocimiento de antígenos tumorales, asimismo el sistema inmunológico puede identificar proteínas con mutaciones provenientes de oncogenes, proteínas virales en tumores que tienen su origen en una infección viral, como el cáncer de cérvix o proteínas propias del cuerpo con una expresión anómala. (10) No obstante, la progresión maligna de los tumores ocasiona una supresión inmune importante, interfiriendo con la capacidad del sistema inmunológico de montar una respuesta antitumoral o eliminación tumoral efectiva.

La reactividad del sistema inmune está determinada, en primer lugar, por la naturaleza del antígeno que es reconocido, se han agrupado muchos en la categoría receptores de patrones moleculares (PRR, del inglés Pattern Recognition Receptors). Estos se expresan preferentemente en células del sistema innato, aunque también se presentan en células de la inmunidad adaptativa, se caracterizan por reconocer patrones moleculares, tanto asociados a patógenos (PAMPs, del inglés Patogen Associated Molecular Patterns) como a señales de peligro.(11)

Entre los PRR destacan los receptores tipo TLR, los cuales se ha observado que tienen un rol en el desarrollo del cáncer. Los mediadores clásicos de la activación de TLR son proteínas asociadas al daño tisular(12). Mientras que en condiciones normales estas proteínas están

unidas a la cromatina, pueden ser liberadas por células necróticas o secretadas por macrófagos en condiciones inflamatorias o que dañan los tejidos.

En ciertos tipos de cáncer, la estimulación de los TLRs puede promover la proliferación y supervivencia celulares. Los modelos de cáncer gástrico han sugerido la participación de la estimulación crónica de TLR2 por *L. monocytogenes* y *H. pylori* en el proceso carcinogénico. Asimismo, en mieloma múltiple las células plasmáticas expresan aberrantemente TLRs y su estimulación promueve la proliferación y supervivencia de manera dependiente de IL6 autócrina. En otros tipos de cáncer se ha propuesto la estimulación crónica de TLR4 por ligandos endógenos como promotora de progresión neoplásica. Tal es el caso del cáncer pulmonar y el de mama, asociados a la actividad de heparan sulfato, el osteosarcoma asociado a fibrinógeno, y el linfoma y cáncer de ovario asociados a la tenacina-C.(13)

5.2 SENESCENCIA CELULAR

La senescencia celular se caracteriza por ser una salida permanente del ciclo celular, o también señalada, como una detención irreversible del ciclo celular en la fase G₀/G₁,⁽¹⁴⁾ por lo que son células no proliferantes, pero metabólicamente activas. La senescencia ocurre después de un número extenso de divisiones celulares inducido por el acortamiento de telómeros, o también puede aparecer prematuramente como respuesta a factores estresantes (por ejemplo, DNA dañado, estrés metabólico, inflamación, etcétera); entonces, la senescencia ocurre en respuesta a una gran variedad de señales extrínsecas o intrínsecas en células (15) normales de distintos órganos que pasan a este estado senescente por alguna de las razones mencionadas.

Existen otros estímulos o estresores que pueden inducir senescencia celular, independientemente del número de duplicaciones que haya acumulado una célula, la que se conoce como senescencia prematura inducida por estrés (SIPS, por sus siglas en inglés); entre los estresores más estudiados que la inducen se encuentran el estrés oxidante, exposición a radiación UV o g, hiperoxia, deterioro de la autofagia, inhibición del proteosoma, entre otros.⁽¹⁶⁾

También, se conoce la senescencia replicativa (SR), que es inducida por la erosión de los telómeros, (que es el fenómeno que genera una respuesta persistente de daño al DNA, siendo esto una señal para evitar la progresión del ciclo celular, deteniéndose en la fase S, esto ocurre ya que se inducen moléculas inhibitorias de este ciclo como p16 y p21.⁽¹⁴⁾

Las células cuando pasan a ser senescentes presentan cambios morfológicos, son más grandes y planas, con un gran número de vacuolas y focos de heterocromatina. Además, se ha descrito que presentan una mayor actividad o expresión de la enzima β -galactosidasa (llamada también, β -galactosidasa asociada a la senescencia [SA β -gal]), producto del alto

contenido lisosomal, y un aumento de la proteína p16INK4a, por lo que ambos son usados como marcadores de senescencia celular.

La expresión de p16 INK4a tiene impactos tanto a corto como a largo plazo, ya que previene el cáncer al desencadenar la senescencia, cuyo costo es que se promueve el envejecimiento (45). La ablación selectiva de p16 INK4a mejora algunos fenotipos de envejecimiento, aumenta la producción de células T y aumenta las respuestas inmunitarias específicas de antígeno, pero provoca un mayor riesgo de cánceres como las neoplasias de células B de alto grado.(17)

Otra característica es la producción de un secretoma bioactivo, al que la mayoría de estas células pertenece, denominado SASP (*senescent-associated secretory phenotype*). Estas moléculas secretadas tienen un perfil pro-inflamatorio constituido por, quimiocinas, citocinas (requeridas para el inicio de la senescencia), factores de crecimiento, entre otras que se describirán más adelante, que tienen la capacidad de modificar el microambiente tisular, incluso actuar como señales quimiotractantes de diferentes células inmunitarias, incluidas las células asesinas naturales (NK), macrófagos y células T con la finalidad de inducir el clearance de las células senescentes.

El clearance de células senescentes o su eliminación se puede generar por distintos tipos de células inmunitarias como muestra la Tabla 2 que reconocen las células senescentes y las eliminarán por métodos que dependerán del tejido en el que se encuentre la célula senescente.

Tabla 2. Recopilación de las células del sistema inmune que participan del clearance de células senescentes.

Célula inmunitaria	Forma de inducir apoptosis
NK	Receptores de membrana (NK, NKG2D Y DNAM1) o alteran enzimáticamente las membranas de las células diana.
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción con receptores de membrana. • Producen factores citotóxicos solubles. • Oponización. <p>Aún no se conocen completamente el mecanismo preciso de muerte de células senescentes por macrófagos.</p>
Sistema inmune humoral	Posee moléculas circulantes que reconocen signos de muerte celular, presencia de patógenos y desechos celulares, estas son moléculas del sistema del complemento, cascada de señalización, pentraxinas y anticuerpos naturales.
Células T	Son linfocitos que reconocen antígenos, incluye células CD4+, CTL T-CD8+ que actúan por exocitosis granular y expresan el receptor NKG2D.

NK: células natural Killer. CTL-TCD8+: Linfocitos T citotóxicos CD8. Fuente: Elaboración propia González C y Soto J. (2022).

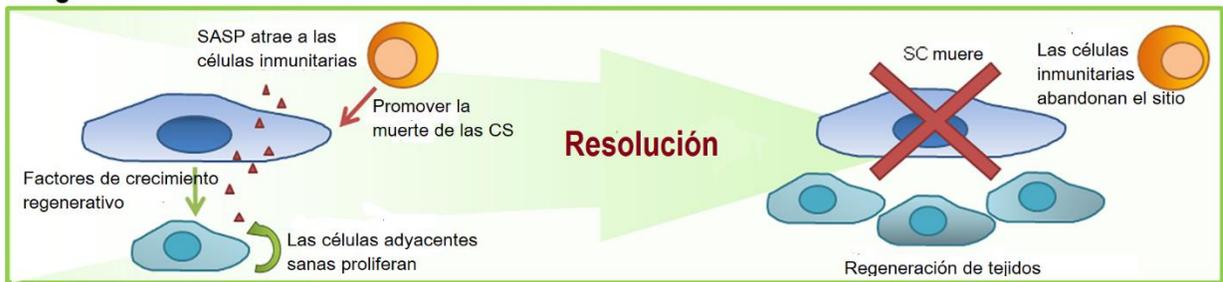
La célula inmunitaria de interés para este trabajo son los macrófagos, los cuales son atraídos y estimulados por factores/proteínas SASP como MCP-1, MIP-1 α y GM-CSF. Pueden eliminar células produciendo factores citotóxicos solubles como ROS, TNF α y óxido nítrico en respuesta a la señalización de los receptores tipo Toll (TLR), o por fagocitosis de células recubiertas de anticuerpos Ig (opsonización), reconocidas por receptores Fc (FcR).

En las células senescentes se producen cambios en la composición de los lípidos que interfieren con la agrupación de macromoléculas que actúan como una señal de “no me comas”.(18) Esto podría estimular o inhibir la eliminación de las células senescentes,

contribuyendo a que estas se acumulen en los tejidos. Dependiendo del estado del macrófago es la forma por la que se puede promover la muerte celular, si son M1 se genera por citotoxicidad, donde secretan $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$ (aumentando los efectos del SASP) o M2 por fagocitosis. (19)

En muchos estudios se hace mención del efecto pleiotrópico de las células senescentes, el cual hace referencia a que pueden ser células “buenas” al generar efectos positivos en el organismo como suprimir la generación de tumores, mantener la funcionalidad de tejidos, y a la vez, células “malas” porque su acumulación con el paso del tiempo en los tejidos, las ha asociado directamente al envejecimiento y todo lo que esta etapa de la vida conlleva como las enfermedades crónicas, la disfunción del sistema inmune al alterarse la eliminación de estas mismas células senescentes por esta vía. Esta alteración se ha explicado por los componentes proinflamatorios que secretan las células del SASP que comprometen al ambiente celular Figura 1.

Vigilancia de células inmunosenescentes sanas



Vigilancia de células inmunosenescentes deterioradas

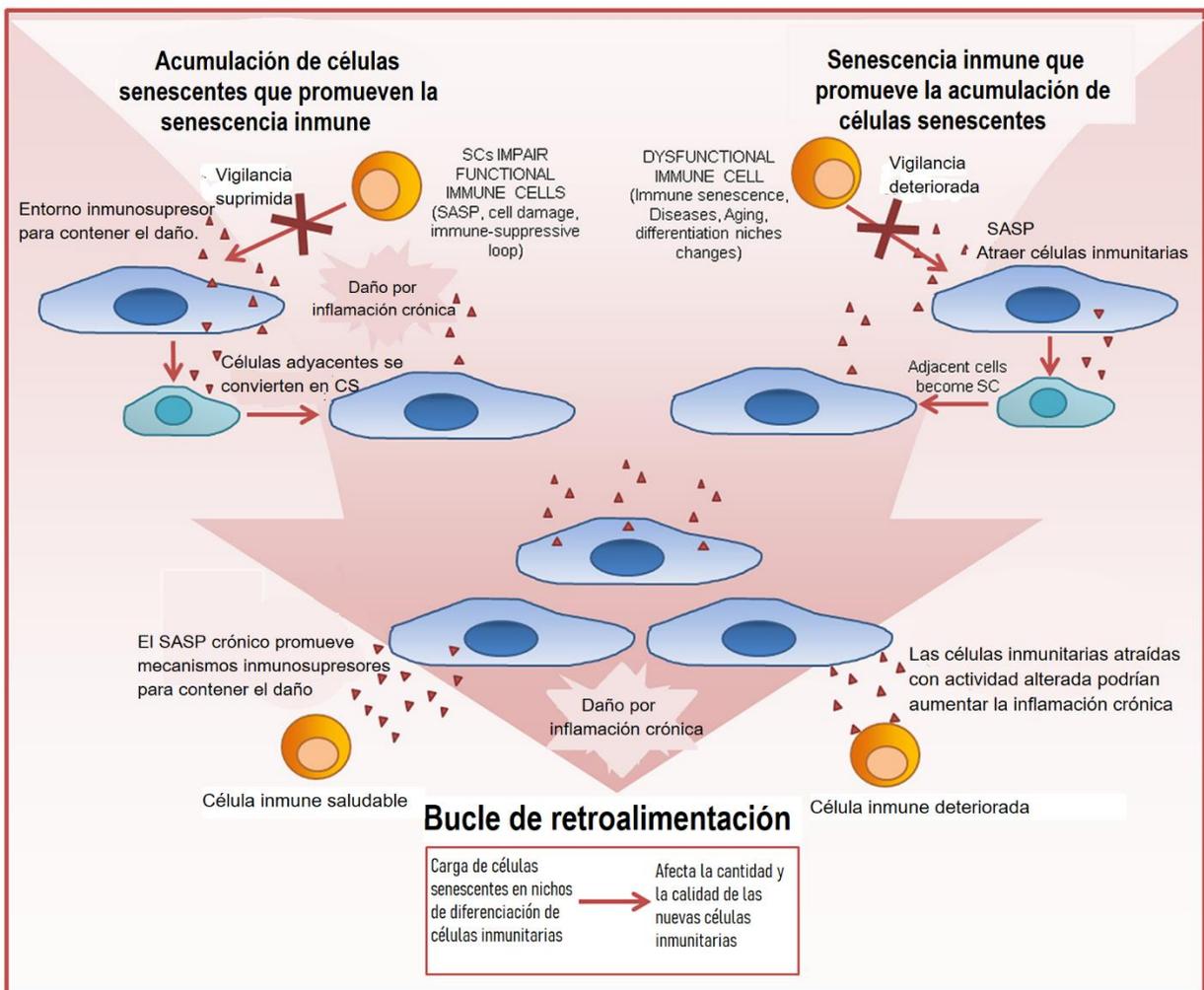


Figura 1. Efectos del aclaramiento inmunológico de las SC en la salud y el envejecimiento. En individuos más jóvenes, existe una vigilancia continua de las SC por parte del sistema inmunitario, y la eliminación de las SC conduce a la atenuación de las señales de daño y al SASP. En las personas mayores, la eliminación de SC por parte del sistema inmunitario se ve afectada. Fuente: tomada de Prata, L. (2018). (19)

Las SC podrían acumularse y causar disfunción de las células inmunitarias o, por el contrario, los cambios en el sistema inmunológico relacionados con la edad podrían permitir la acumulación de SC. Una vez que se acumulan suficientes SC y la función de las células inmunitarias se ve afectada por esta acumulación de SC, podría producirse un ciclo de avance de mayor acumulación de SC y disfunción del sistema inmunitario.

En general, la senescencia genera cambios que repercuten en la homeostasis del organismo y consecuentemente en la salud del individuo, con una pobre respuesta a vacunas y más susceptible a cáncer e infecciones.(20) Pero por otro lado, es importante para mantener las funciones de los tejidos, limitar la proliferación de células dañadas a neoplasias y contribuyen al fenotipo envejecido.

Además es importante para la función supresora de tumores de la senescencia es la eliminación inmunomediada de células senescentes dependiente de SASP, que se denomina vigilancia de la senescencia. La propia destrucción inmunomediada dependiente de SASP, incluye a COX2 (21), una ciclooxigenasa inducible que genera una serie de mediadores lipídicos aguas abajo, incluidas las prostaglandinas. COX2 se ha implicado en la patogénesis de varios tipos de cáncer (22), donde funciona para impulsar la resistencia a la apoptosis, la proliferación, la angiogénesis y la inflamación.

5.3 FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA (SASP)

Numerosas actividades de las células senescentes dependen de la aptitud de estas células para secretar grandes cantidades de moléculas bioactivas, un comportamiento denominado fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP apoya las funciones autónomas de las células, como la detención del crecimiento asociada a la senescencia, y media en las interacciones paracrinas entre las células senescentes y su microambiente circundante.(23)

Las células senescentes muestran algunas características morfológicas típicas, como una forma aplanada y vacuolización. Dado que las señales persistentes de daño en el DNA son críticas para la inducción de la senescencia celular, se ha sugerido que los focos de daño en el DNA podrían usarse para identificar células senescentes.(24)

Estas células secretan moléculas que pueden o no ser peligrosas, que influyen en células vecinas, además de estimular la eliminación de las células seniles por el sistema inmune innato o, por lo contrario, mantienen o exacerbar el estado senescente (15). Se reconoce también su importante participación en la homeostasis celular,(25) como en la embriogénesis o en la reparación tisular.

Estas células son heterogéneas siendo un factor importante que contribuye a la heterogeneidad del programa de senescencia es la expresión de genes específicos del tipo de célula (26). Por ejemplo, se ha informado que la regulación positiva de varios componentes de la SASP depende del tipo de célula. Para identificar la variabilidad debida al tipo de célula e identificar genes en el núcleo del programa de senescencia, utilizamos conjuntos de datos de melanocitos, queratinocitos y astrocitos.

El SASP incluye varias familias de factores solubles (Interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento y reguladores, proteasas entre otros) e insolubles (fibrinectina, colágenos,

laminina), los cuales aumenta su secreción, y estos pueden afectar a las células circundantes activando varios receptores de la superficie celular como por ejemplo las citocinas pueden afectar a las células vecinas a través de los receptores de la superficie celular (receptor de IL-1/superfamilia de receptores tipo Toll) y las vías de transducción de señales correspondientes que pueden conducir a múltiples patologías, incluido el cáncer. Los factores SASP se pueden dividir globalmente en las siguientes categorías principales:

Factores de señalización solubles como interleucinas, citoquinas (IL-1, IL-6) factor de necrosis tumoral (TNF), quimiocinas (IL-8, MCP-1) y factores de crecimiento (TGF β , HGP), proteasas secretadas y proteínas insolubles secretadas (colagenasa, estromelina y algunas involucradas en carcinogénesis como las de serina y la uroquinasa) / componentes de la matriz extracelular (ECM).(27) Como muestra la Figura 2 que representa los principales factores secretados por SASP y la Tabla 3 resume las principales moléculas que atraen estos factores y sus efectos en la célula.

La secreción de citocinas y quimiocinas se conserva mucho entre estas células, lo cual indica que atraer células inmunitarias e inducir inflamación son propiedades de la mayoría de ellas. Además, la senescencia puede ocasionar inflamación crónica a través de SASP. La naturaleza proinflamatoria del SASP sugirió que puede funcionar in vivo como una señal de angustia transmitida por células senescentes, que generalmente están dañadas y / o presentan una amenaza oncogénica para el individuo.(28)

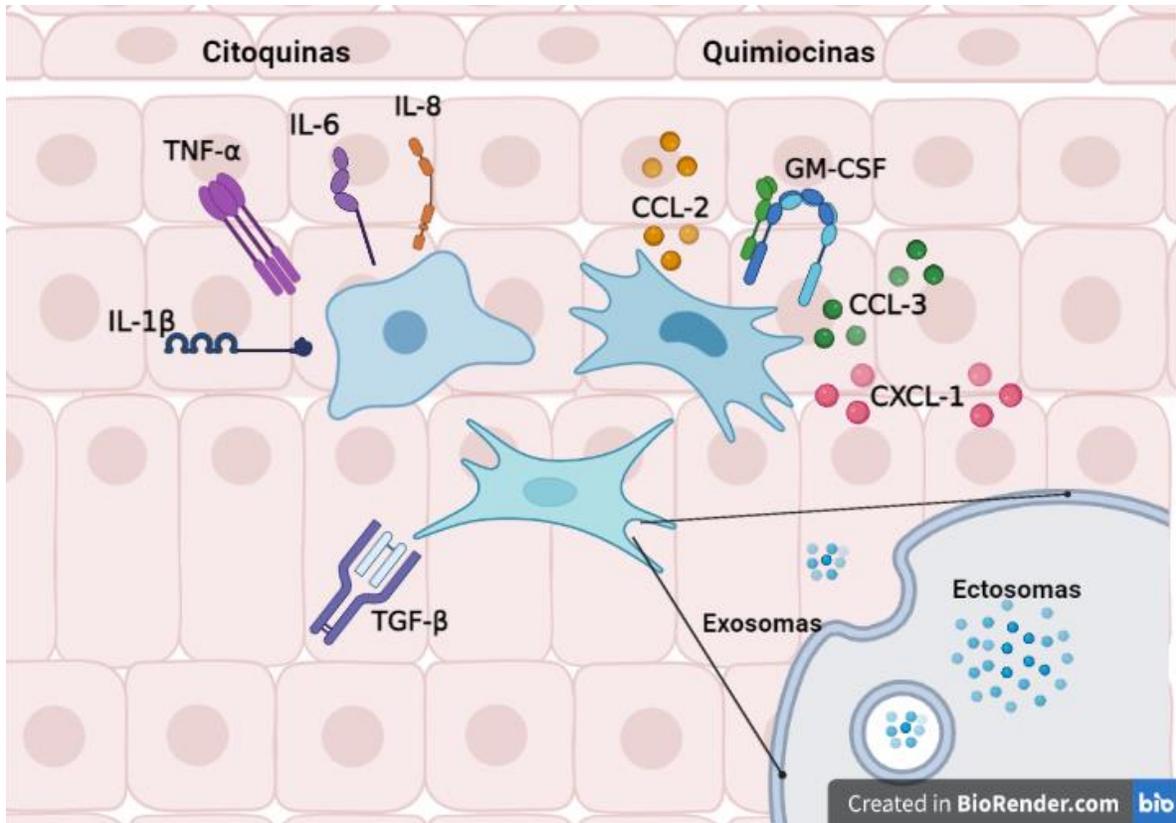


Figura 2. Principales factores y componentes del SASP. Citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y TGF que son los principales factores liberados por SASP, con función general proinflamatoria. Incluyen los componentes exosomas y ectosomas que transportan moléculas hacia y desde células senescentes a otros sitios. Fuente: elaboración propia González C. y Soto J. (2022). Creada con BioRender.com.

Tabla 3. Factores y efectos del SASP en células inmunitarias.

Factor SASP	Función general	Atrae	Efectos
IL-6	Proinflamatorio pleiotrópico	Células T, células B, macrófagos, células dendríticas, NK, neutrófilos, basófilos, MC, eosinófilos	Cambia a los macrófagos al fenotipo M2 inmunosupresor. Activa y suprime la función antiinflamatoria de células T CD4+, además cambia su estado de Th1 a Th2. Suprime NK. Clearance de neutrófilos.
IL-8	Proinflamatorio	Células T, células B, macrófagos, células dendríticas, NK, neutrófilos, basófilos, MC.	Tráfico y activación de neutrófilos. Activación de CTL CD8+ y de basófilos.
IL-1 β	Proinflamatorio	Células T, NK, neutrófilos, macrófagos, MC, eosinófilos.	Migración y retención de macrófagos. Expansión y diferenciación T-CD4+. Citotoxicidad de NK. Desgranulación de eosinófilos y MC.
TGF- β	Proinflamatorio pleiotrópico	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos y MC.	Inhibición de: macrófagos, células dendríticas, CTL T-CD8+, células B, NK, MC.
GM-CSF	Proinflamatorio pleiotrópico	Células T, macrófagos, células dendríticas,	Maduración de macrófagos y granulocitos. Polarización de M1.

		neutrófilos, eosinófilos, basófilos,	Maduración células dendríticas/ diferenciación Tre/ expansión Breg.
MCP-1 (CCL-2)	Proinflamatorio	Células T, células B, macrófagos, células dendríticas, NK, neutrófilos, basófilos, MC.	Polarización a M1. Tráfico de MC. Activación de CTL T-CD8+. Maduración de células dendríticas. Activación de neutrófilos. Desgranulación de basófilos y MC.
MIP-1 α (CCL3)	Proinflamatorio	Células T (principalmente CTL T-CD8+), células B (pocas), macrófagos, células dendríticas, NK, neutrófilos, basófilos, MC, eosinófilos.	Tráfico de monocitos y NK. T-CD4+ polarización a Th1. Interacción de células T-DC.
GRO α	Proinflamatorio	Células T (principalmente CTL T-CD8+), células B (pocas), macrófagos, células dendríticas, NK, neutrófilos, basófilos, MC, eosinófilos.	Tráfico de neutrófilos principalmente. Tráfico de monocitos. Diferenciación de células B.

NK: células natural Killer. CTL-TCD8+: Linfocitos T citotóxicos CD8. MC: mastocitos. T-DC: células dendríticas. Tomado y adaptado de: Prata, L. (2018). (19)

TNF α es parte del SASP de algunas células como las progenitoras grasas; se ha demostrado que promueve y mantiene la senescencia en células adyacentes,(29) induce ROS y activa la senescencia por la vía de señalización JAK/STAT de respuesta al daño.

Otros componentes del SASP que se muestran en la Tabla 3 son los exosomas que provienen de los endosomas que salen de la célula y los ectosomas que entran a la célula senescente por la membrana, son las formas en que estas células pueden transportar constituyentes citosólicos y de membrana (como enzimas, lípidos bioactivos, ROS, miARN y fragmentos de DNA) hacia otros sitios. También, producen moléculas derivadas del óxido nítrico y ROS, capaces de promover el envejecimiento y su degeneración tisular, así como la agresividad del cáncer.

Se ha planteado, que el arresto en la replicación podría ayudar a prevenir el cáncer, ya que puede bloquear la proliferación de células cancerosas incipientes. Sin embargo, si las células senescentes adquieren el fenotipo secretor pueden impactar el microambiente tisular negativamente, ya que algunas moléculas provenientes de SASP, tienen propiedades pro-tumorigénicas.(15)

El tipo y cantidad de factores del SASP que presente la célula senescente dependerá de los estímulos que llevaron a la célula a este estado, del tipo de célula y donde se encuentre. La mayoría son factores inflamatorios, que atraen células del sistema inmune, promueven el reordenamiento de la matriz celular, interfieren en la función de células madre y progenitoras, pueden causar trombosis e inducir cambios en la composición celular de los tejidos por lo factores de crecimiento. (19)

Es así como el SASP puede actuar para reforzar la salida del ciclo celular de manera autónoma, inducir a las células vecinas a salir del ciclo celular (denominado senescencia paracrina) y reclutar células inmunes que eliminarán las células senescentes y potencialmente cancerosas. Y por el contrario, el SASP también puede promover la proliferación de células neoplásicas, inducir la transición epitelial a mesenquimatosa en células malignas, promover la aparición de células madre cancerosas y crear un entorno inmunosupresor o inflamatorio que impulsa aún más la carcinogénesis (30). Características que son parte de las funciones

del SASP que demuestra la Figura 3 de forma esquemática y resumida, que fueron extraídas de diversos estudios, (14,19) y hace referencia a su efecto pleiotrópico.

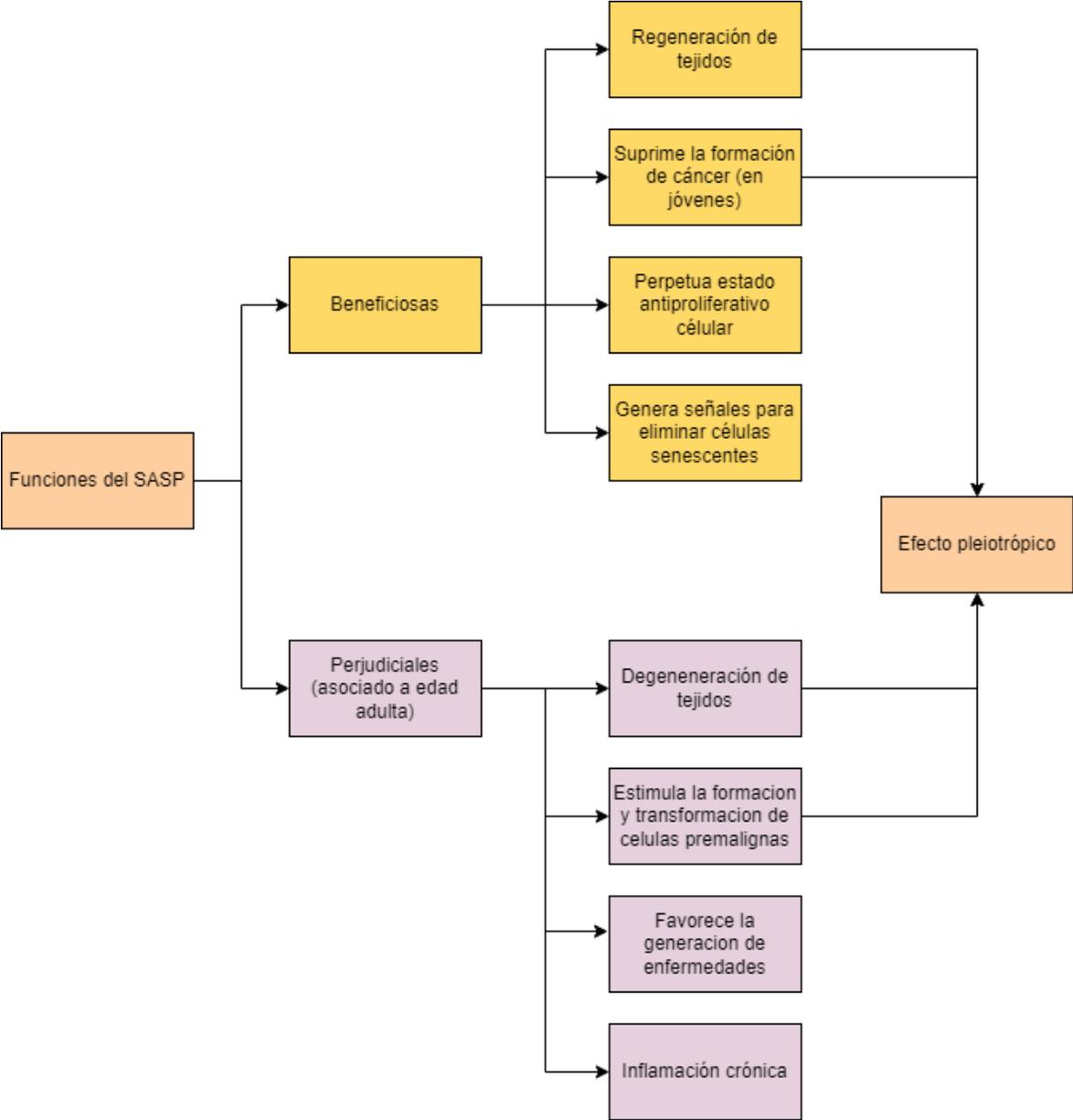


Figura 3. Esquema resumen de las funciones del SASP en células senescentes. Fuente: Elaboración propia González C. y Soto J. (2022).

5.4 CÁNCER Y QUIMIOTERAPIA

El cáncer gástrico (CG) tiene una apariencia rutinaria de adenocarcinoma en el 90% de los casos y se divide en tipos intestinales y difusos según la clasificación de Lauren. El tipo intestinal se asocia con infección por *H. pylori* y cambios displásicos, mientras que el tipo difuso se caracteriza por láminas de células sin formación de glándulas y ocasionalmente células en anillo de sello (31). La CG de tipo difuso también puede asociarse con la infección por *H. pylori*, pero no con la metaplasia intestinal.

Recientemente, la Cáncer Genome Atlas Research Network identificó cuatro subtipos moleculares de CG mediante el análisis de datos de 295 tumores primarios en seis plataformas moleculares: [1] tumores infectados por EBV (9%); [2] tumores inestables de microsatélites (22%); [3] tumores genómicamente estables (20%); y [4] tumores cromosómicamente inestables (50%). Los investigadores confirmaron que cada subtipo tiene características genómicas distintas. Por ejemplo, los tumores infectados por el VEB con frecuencia contienen mutaciones en el gen *PIK3CA* (80% frente a 3% -42% en los otros subtipos), amplificaciones del gen *JAK2* y expresión elevada de PD-L1. En este contexto, los inhibidores de *PIK3CA* y los antagonistas de PD-L1 merecen una mayor investigación. (32)

El principio de tratamiento del cáncer gástrico es con la resección curativa como opción principal, aunque se han desarrollado diferentes tratamientos adyuvantes preoperatorios y posoperatorios en diferentes países. La quimioterapia adyuvante es el estándar de atención posoperatoria para pacientes con cáncer gástrico en estadio III; sin embargo, faltan medios para identificar a los pacientes de bajo riesgo con cáncer gástrico en estadio III que pueden no necesitar quimioterapia adyuvante (33).

Antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico para CG, se determina el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*). Las opciones de tratamiento para aproximadamente el 20% de los pacientes con CG *HER2* positivo se

analizan en el párrafo sobre terapias dirigidas. La siguiente sección analiza las opciones de tratamiento para pacientes con CG HER2 negativo.

La quimioterapia es el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con CG avanzado y un buen estado funcional. Los datos disponibles de los ensayos clínicos aleatorizados demuestran claramente una ventaja estadísticamente significativa de la quimioterapia paliativa, en comparación con la mejor atención de apoyo (BSC), en términos de paliación de los síntomas y mejora de la supervivencia de los pacientes con CG avanzado (34).

La resección curativa es fundamental para lograr un buen pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y, por tanto, debe ser el pilar del tratamiento. La gastrectomía con disección de los ganglios linfáticos D2 (35) (gastrectomía D2) es el procedimiento de resección quirúrgica estándar en Japón y Europa donde, la gastrectomía estándar se define como “el procedimiento quirúrgico principal realizado con intención curativa. Implica la resección de al menos dos tercios del estómago con una disección de los ganglios linfáticos D2. Incorporar quimioterapia perioperatoria en el protocolo estándar de gastrectomía D2, en lugar de realizar operaciones prolongadas, parece ser un mejor enfoque para mejorar los resultados a largo plazo. (36)

5.5 DROGAS Y SENESCENCIA

Una de las razones por las que la inducción de la senescencia puede ser un resultado deseable de una terapia contra el cáncer reside en la noción de que la senescencia es una respuesta fisiológica que opera para eliminar las células que se han vuelto obsoletas o no deseadas en el cuerpo.

Las anomalías en la regulación del ciclo celular son eventos omnipresentes que confieren ventajas de aptitud a las células cancerosas. Los componentes clave de la maquinaria del ciclo celular son las quinasas dependientes de ciclina (CDK). Es por eso que los inhibidores selectivos de CDK4/6 más recientes se consideran una alternativa potente como Palbociclib entre otras drogas como:

1. **Palbociclib** (Ibrance®, Pfizer, Nueva York, EE. UU.)

Según el instituto nacional del cáncer Ibrance, nombre genérico Palbociclib, es un medicamento que se usa para el tratamiento de mujeres y hombres con ciertos tipos de cáncer de mama que sea positivo para receptores hormonales, negativo para HER2 en estado avanzado o que se diseminó. También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. El palbociclib bloquea ciertas proteínas, lo que quizás ayude a impedir la multiplicación de células cancerosas. Es un tipo de inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas.(37) Palbociclib recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. en 2015, con una dosis inicial recomendada de 125 mg una vez al día en un programa de 3 semanas con y 1 semana libre, en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo o el fulvestrant, el degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) (38). Después de una absorción rápida de palbociclib, la concentración máxima (C_{max}) se alcanza en 6 a 12 horas y el fármaco se elimina con una vida media de eliminación de 24 a 34 horas. El estado estacionario se alcanzará después de 4 a 5 semividas de eliminación, lo cual es importante para predecir el inicio de la acción o la mejora de la toxicidad después de la interrupción del tratamiento. Es metabolizado hepáticamente por la

enzima sulfotransferasa (SULT2A1) (39). Los SULT, como SULT2A1, se expresan en gran medida en el intestino delgado, el hígado y la corteza suprarrenal y metabolizan los fármacos administrados por vía oral a través de la conjugación con sulfato.

Palbociclib tiene dos efectos de prosenescencia en las células cancerosas. A través de la inhibición de CDK4 y CDK6, el supresor de tumores RB1 se mantiene en una forma hipofosforilada activa, lo que detiene las células en la fase G1 del ciclo celular. Palbociclib también activa el proteasoma al disminuir su unión al inhibidor del proteasoma ECM29. Esto, a su vez, provoca el estrés resultante del aumento de la proteólisis. Juntos, estos dos efectos provocan una respuesta de senescencia en las células cancerosas.(40)

2. Ribociclib (Kisqali®, Novartis, Basilea, Suiza)

Recibió la aprobación de la FDA de EE. UU. en 2017, con una dosis inicial recomendada de 600 mg una vez al día en un programa de '3 semanas con/1 semana sin en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. (41) Ribociclib tiene una alta tasa de absorción y alcanza la *C_{máx} dentro de 1 a 4 horas* después de la ingesta. La vida media de eliminación de ribociclib es de 30 a 55 h. Ribociclib en combinación con ritonavir aumentó la exposición a ribociclib hasta 3,2 veces; y según un modelo animal, se prevé que el ketoconazol aumente la exposición de abemaciclib hasta 16 veces. Por lo tanto, la FDA recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores de CDK4/6 e inhibidores potentes de CYP3A4.

3. Abemaciclib (Verzenio®, Eli Lilly, Indianápolis, EE. UU.)

Recibió la aprobación de la FDA de EE. UU. en 2017, con una dosis inicial recomendada de 150 mg dos veces al día en un programa de dosificación continua combinado con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. Además, abemaciclib también está aprobado para su administración como monoterapia con una dosis inicial de 200 mg dos veces al día. (42)

Abemaciclib alcanza su *C_{max}* dentro de las 8 h posteriores a la ingesta y la vida media de eliminación del fármaco es de 17 a 38 h.

Resalta de las otras dos drogas anteriores, por su capacidad teórica para penetrar el tejido mamario y la barrera hematoencefálica de manera más eficiente debido a su mayor lipofiliidad. También, penetra efectivamente en el cerebro porque tanto el palbociclib como el ribociclib son sustratos de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP; ABCG2) y la glicoproteína P (P-gP; ABCB1), lo que explica sus limitadas capacidades de penetración cerebral observada en estudios preclínicos.(43)

Solo para abemaciclib, los estudios preclínicos han mostrado saturación de la absorción del fármaco, lo que respaldó el desarrollo y registro de un régimen de dosificación de dos veces al día para mejorar la absorción del fármaco. (44)Además, los estudios preclínicos demostraron que la administración continua de abemaciclib redujo el crecimiento tumoral.(45)

Abemaciclib es el inhibidor de CDK4/6 más potente y es aproximadamente cinco veces más potente contra CDK4 que contra CDK6, lo que lleva a esperar que abemaciclib ejerza menos toxicidad hematológica.(46) Además, abemaciclib también es un potente inhibidor de CDK9 es decir, inhibe tres cinasas dependiente de ciclina CDK4/6/9. (47)

Para los tres inhibidores de CDK4/6, la metabolización se produce a nivel hepático y, tanto en estudios in vitro como in vivo, se demostró que está mediada principalmente por CYP3A4. La administración concomitante de inhibidores de CDK4/6 e inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, itraconazol, ketoconazol y ritonavir) puede provocar un aumento en la exposición de los inhibidores de CDK4/6 en la sangre y una mayor posibilidad de toxicidad.(48) Estos tres inhibidores de CDK4/6 son metabolizados principalmente por CYP3A4.

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de CDK4/6 son la supresión de la médula ósea, como neutropenia, anemia y trombopenia, y toxicidades gastrointestinales (diarreas catalogadas como 7 o más deposiciones diarias). (49)

4. Paclitaxel

Es un fármaco antimitótico que proviene de la corteza del tejo *Taxus brevifolia*, considerado uno de los árboles más longevos de Europa, alcanza una altura de 20 m y un tronco de 1,5 m de diámetro. Dentro de sus antecedentes en el área de química y farmacia, fue reconocido primeramente que contiene en toda su estructura alcaloides tóxicos denominadas taxinas, que paralizan el sistema nervioso central, hasta la muerte. (50)

Y en 1967 aislaron su ingrediente activo llamándolo Taxol. Dentro de su historia relacionada al cáncer se conoce que en 1978 demostró eficacia contra modelos tumorales de ratón; 1992 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprueba Taxol para cáncer de ovario; en 1994 FDA aprueba Taxil para el cáncer de mama: en 1999 FDA aprueba para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). (51)

Los antimitóticos son fármacos anticancerígenos que promueve el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos y previene la disociación de los microtúbulos, se une ellos y los estabiliza, generando que resistan la despolimerización que ocurre en Anafase del ciclo celular. Genera un bloqueo en la progresión del ciclo celular, evitando la mitosis e inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas.(51) Es considerado muy exitoso y ampliamente utilizado enfermedades coronarias, trastornos de la piel, fibrosis renal y hepática, inflamación y regeneración de axones, y se están realizando ensayos clínicos para enfermedades cerebrales degenerativas. (52)

Se menciona en estudios anteriores que paclitaxel mata directamente las células tumorales y regula varias células inmunitarias, como las células T efectoras, las células dendríticas

(DC), las células asesinas naturales (NK), las células T reguladoras (Treg) y los macrófagos. (53)

La quimioterapia con paclitaxel puede aumentar la tasa de apoptosis en las células tumorales, liberar antígenos tumorales y mejorar la fagocitosis de las células presentadoras de antígenos (APC). Las APC se activan para liberar más citocinas proinflamatorias, lo que promueve la presentación cruzada de APC con antígenos tumorales. (54)

Al ser extraído de la naturaleza se han buscado más formas de producirlo u obtenerlo, con el fin de aumentar su rendimiento. Así se llegó a estudiar la producción de paclitaxel por hongos endófitos pero su vía de síntesis por este método no está clara, además de ser diferente a la biosíntesis por *Taxus* por lo que necesita más investigación sobre la producción de paclitaxel usando biotecnología de hongos endofíticos.(55) Hasta ahora sus principales fuentes de extracción son la semi síntesis química y el cultivo artificial del tejo.

5. Doxorrubicina (Dox)

Un tipo de fármaco de antraciclina, aislado de la especie *Streptomyces peucetius*, es eficaz contra una amplia variedad de cánceres, como carcinomas, sarcomas y cánceres hematológicos. Desafortunadamente, la eficacia terapéutica de DOX se muestra limitada debido a su toxicidad y mecanismos de resistencia.(56)

Esta toxicidad a menudo afecta el corazón, el cerebro, el hígado y los riñones, y las consecuencias de estas toxicidades pueden tardar muchos años en manifestarse. (57) La cardiotoxicidad tiende a ser el evento adverso más destacado y es un factor limitante de la dosis importante que produce hipertrofia cardíaca

Se han realizado ensayos de Doxorrubicina en distintos tipos de cáncer como en el colorrectal, de hígado, de los cuales hemos incluido algunos de los resultados obtenidos y ya descritos en estudios recientes.

En un estudio del cáncer colorrectal (CRC) se realizó la eliminación de la proteína de membrana B7-H3 también conocida como CD276, y mejoró drásticamente la detención del crecimiento de las células CRC después del tratamiento con DOX en dosis bajas, pero la sobreexpresión de B7-H3 tuvo el efecto contrario. Además, la senescencia celular mediada por B7-H3 inducida por una dosis baja de DOX in vivo. Estos resultados sugieren que B7-H3 es un supresor importante de la senescencia inducida por DOX en dosis bajas en CRC. (58)

En cuanto al cáncer de Hígado, este fármaco induce la senescencia y promueve la tumorigenicidad y la troncalidad en células madre de cáncer de hígado EpCAM+/CD133+ y en células no madre EpCAM-/CD133- en la línea celular HuH7, junto con un aumento significativo en la expresión de los genes de reprogramación SOX2, KLF4 y c-MYC, así como los genes relacionados con la potencia hepática EpCAM, CK19 y ANXA3 y el gen ABCG2 relacionado con la resistencia a múltiples fármacos. Además, el tratamiento con doxorubicina aumentó significativamente la población de EpCAM+ en células no madre, lo que indica una reprogramación asociada a la senescencia de la población de células no madre. (59)

5.6 SISTEMA INMUNE Y CÁNCER

La carcinogénesis es causada por alteraciones genéticas y epigenéticas que alteran la integridad del genoma, y que le permiten a la célula transformada forzar mecanismos como la senescencia celular, la apoptosis, el control de la proliferación, la estabilidad de la matriz extracelular, la dependencia de señales tróficas específicas del tejido y la vigilancia mediada por los mecanismos efectores del sistema inmune.(60) Los resultados del cáncer también dependen de las relaciones complejas entre las células tumorales y otros componentes en el microambiente tumoral, a saber, células inmunitarias infiltrantes de tumores, fibroblastos, células madre cancerosas, adipocitos y células endoteliales.(61)

Mediante la presión de la selección inmune, se puede favorecer el crecimiento de tumores con una menor inmunogenicidad, que escapan al reconocimiento en hospederos con un sistema inmunológico funcional.

Aquellos tumores formados en ausencia de un sistema inmunológico intacto son más inmunogénicos que los tumores que surgen en huéspedes inmunocompetentes, evidenciando que el sistema inmunológico no solo protege al huésped contra la formación de tumores, sino que también modifica la inmunogenicidad del tumor.

Para describir la capacidad del sistema inmunológico de amoldar la inmunogenicidad de tumores se creó el concepto de inmunoedición, que se considera un refinamiento de la hipótesis de vigilancia inmunológica. La inmunoedición del cáncer es un proceso dinámico que consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape.(20)

Eliminación: Como supresor tumoral extrínseco, prevemos que el sistema inmunitario manifiesta sus efectos sólo después de que las células transformadas hayan eludido sus mecanismos supresores tumorales intrínsecos (62). El rechazo inmunológico de un tumor en desarrollo, como en la defensa del huésped frente a patógenos microbianos, probablemente requiera una respuesta integrada que involucre las ramas innata y adaptativa del sistema inmunitario.(63) Un ejemplo es el estudio de un modelo de ratón de carcinoma hepático, donde se demostró que las células NK eliminaban las células tumorales senescentes de una

manera que dependía de la expresión intrínseca de p53 en las células tumorales.(64) La proteína p53 es una proteína codificada por el gen TP53 en el cromosoma 17 humano, y su función principal es la supresión tumoral, también, participa en dar respuestas celulares, como en la reparación del DNA, la detención del ciclo celular, la senescencia celular, la muerte celular, la diferenciación celular y el metabolismo.(65) Este gen TP53 codifica 12 o más isoformas de la proteína p53, las cuales se generan mediante el uso de diferentes sitios de inicio transcripcional y traduccional, así como empalmes de RNAm alternativos. Estas isoformas también desempeñan funciones importantes en la senescencia celular, tales como la apoptosis y la reparación del DNA, y en la modulación de la senescencia celular, la apoptosis y la reparación del DNA mediadas por p53 de longitud completa. (66)

Equilibrio: Visualizamos este período como un crisol de la selección darwiniana: aunque muchas de las variantes de escape de las células tumorales originales se destruyen, surgen nuevas variantes que portan diferentes mutaciones que les otorgan una mayor resistencia al ataque inmunitario. El resultado final del proceso de equilibrio es una nueva población de clones tumorales con inmunogenicidad reducida. (63)

Escape: El escape de las células tumorales puede ocurrir a través de muchos mecanismos diferentes, que incluyen: reconocimiento inmunitario reducido (como la ausencia de antígenos tumorales fuertes, o pérdida de MHC de clase I, similares a la clase I o moléculas coestimuladoras), aumento de la resistencia o supervivencia (como aumento de la expresión de STAT-3 o molécula antiapoptótica Bcl2), o desarrollo de un microambiente tumoral inmunosupresor (citocinas como VEGF, TGF- β ; moléculas inmunorreguladoras como IDO, PD-1/PD-L1, Tim-3/ galectina -9, LAG-3). (67)

5.6.1 RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO AL CÁNCER

Las acciones duales de la inmunidad, protectora del huésped y esculpadora de tumores, sobre los tumores en desarrollo, se correlaciona con la inmuno edición del cáncer donde en el proceso de eliminación o inmunovigilancia, las moléculas y las células de inmunidad innata y adaptativa trabajan juntas para detectar la presencia de un tumor en desarrollo y destruirlo mucho antes de que se vuelva clínicamente evidente.(68)

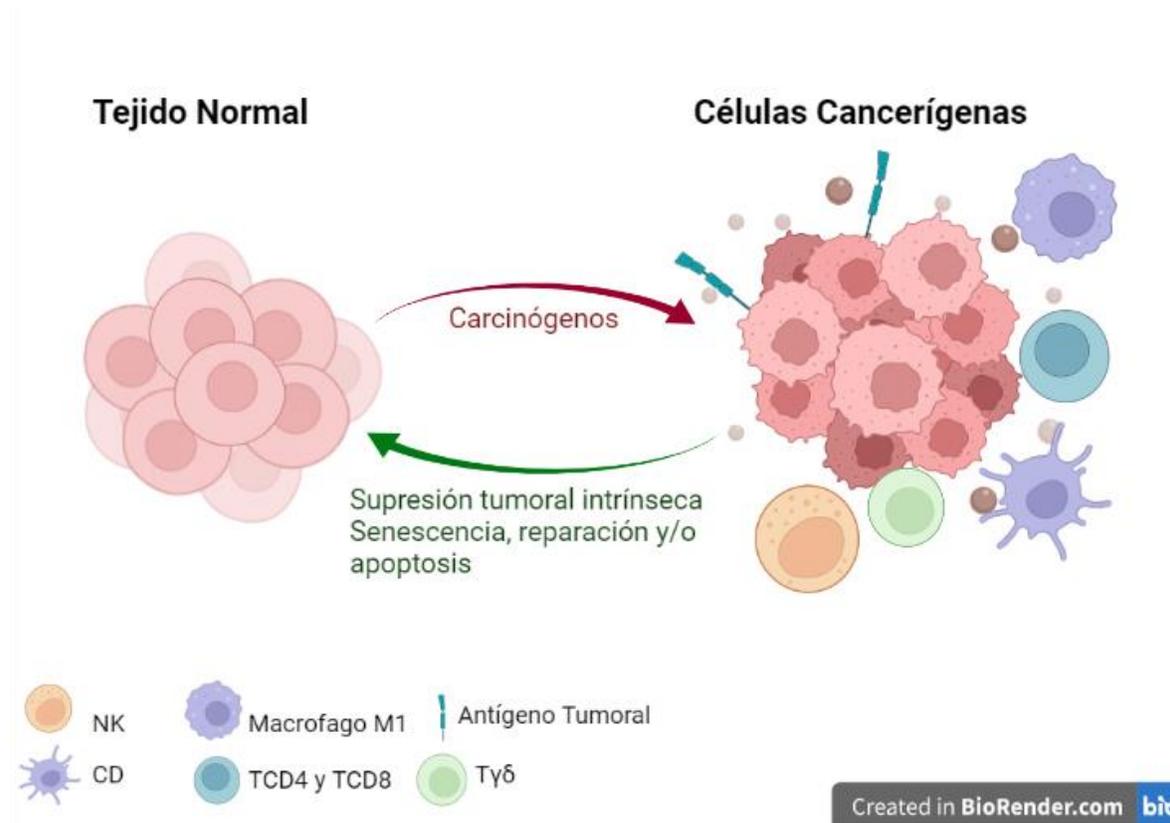


Figura 4. Progresión de células de tejido normal a células cancerosas con participación de la respuesta inmune innata o inespecífica. Fuente: Elaboración propia González C. y Soto J. (2022). Creada con BioRender.com.

Las principales células efectoras del sistema inmunológico que atacan directamente a las células tumorales incluyen a las células NK, NKT, Tγδ, los macrófagos y los neutrófilos, aunque participan en procesos de regulación de la respuesta inmune, tienen como papel

principal la eliminación directa de microbios y células infectadas o cancerosas en conjunto a leucocitos PMN, mastocitos y linfocitos T citotóxicos, como se ve en la Figura 4. Las células dendríticas juegan un papel protagónico en la regulación de la respuesta inmune, especialmente en la coordinación de la actividad del sistema inmune innato y adquirido. (69)

Las células NK-T y $\gamma\delta$ T desempeñan una función del sistema inmune innato y adaptativo, a través de interacciones estrechas con células del sistema inmune adaptativo como linfocitos CD4+ y CD8+ con efectos citotóxicos y de memoria.(20) Además, estas células se originan a partir de células progenitoras linfoides comunes (CLP) en la médula ósea con un ciclo de renovación promedio de aproximadamente 2 semanas. Durante el desarrollo, un proceso denominado educación, que describe la interacción de las células NK que expresan motivos inhibidores basados en tirosina del inmunorreceptor (ITIM) con el complejo principal de histocompatibilidad I (MHC-I), ayuda a las células NK a obtener la licencia y evitar atacar a las células normales sanas. Curiosamente, las células tumorales siempre carecen de MHC-I para evadir la citotoxicidad mediada por células T CD8+ , mientras que las células NK autorizadas están completamente activadas.(70)

Los linfocitos T montan una defensa eficaz contra patógenos extraños, pero a menudo no logran hacer lo mismo contra los tumores en desarrollo. Esta función ineficaz de las células T se debe en parte a la presencia de células presentadoras de antígenos deficientes en el microambiente tumoral. Si bien los macrófagos son abundantes en el microambiente tumoral, sirven como presentadores de antígenos débiles y, por lo tanto, contribuyen a la supresión inmunitaria. También cumplen funciones fagocíticas en microambiente tumoral. Es importante destacar que las señales de señalización en el microambiente tumoral, alteran el metabolismo de los macrófagos, lo que tiene implicaciones generalizadas en su biología y función mucho más allá de una función de presentación de antígeno.(71)

Además, la expresión de células tumorales de HLA-E o HLA-G puede modificar las acciones de las células inmunitarias innatas al inducir tolerancia en las células presentadoras de

antígenos e inhibir la muerte mediada por células NK. Las acciones de las células tumorales para impedir el desarrollo de respuestas inmunes antitumorales no se limitan a cambios que ocurren directamente a nivel del tumor, sino que también resultan de la elaboración de citocinas y moléculas que actúan a distancia para generar una extensa red inmunosupresora que facilita la progresión del tumor.(72)

En cuanto a la inmunidad innata, tras los estímulos inflamatorios, la aparición de la senescencia celular también influye en la polarización de los macrófagos, que juegan un papel crítico en la inmunidad innata, actuando como centinelas para combatir los patógenos, promoviendo la cicatrización de heridas y orquestando el desarrollo de los específicos adquiridos de la respuesta inmune.

5.7 POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS

Los macrófagos están involucrados en el reclutamiento de células inmune para ayudar a eliminar materiales extraños, ayudar en la reparación del tejido y devolver la homeostasis a distintos niveles. Cuando los monocitos se diferencian en macrófagos y se entremezclan con los macrófagos residentes ayudan a la eliminación de la entidad extraña.(73)

En inflamaciones como el cáncer o enfermedades autoinmunes se impulsa el reclutamiento continuo de monocitos al sitio inflamatorio e impulsan a la medula ósea, para favorecer el aumento en la producción de células mieloides.

Un componente del lisosoma del macrófago es la DNAsa II, que degrada el DNA de las células envueltas. Experimentos en los que se eliminó la DNAsa II mostraron DNA no digerido dentro del compartimento lisosomal de los macrófagos, lo que condujo a la activación del sistema inmunitario marcado por aumentos en IFN- γ y, más moderadamente, TNF- α . Esto indica que la fagocitosis incompleta puede ser proinflamatoria.(74)

Los macrófagos son células altamente plásticas que al activarse pueden polarizar hacia dos perfiles establecidos. Existe una polarización clásica, que genera macrófagos asociados a procesos inflamatorios, y otra alternativa, que genera macrófagos reparadores que han sido relacionados con procesos fisiológicos de mantención tisular y en procesos patológicos como los desórdenes vasculares y el cáncer (75).

La polarización de los macrófagos puede ocurrir en cualquier punto de un proceso inflamatorio. Por ejemplo, la presencia coincidente de células T que producen interleucina 4 (IL-4) o interferón gamma (IFN- γ) inclinaría la polarización hacia M2 o M1, respectivamente, dependiendo de la cantidad de citocina, el tiempo de exposición y la competencia por citocina. Cuando los macrófagos se activan en el perfil M1 con capacidad

microbicida que tiene un rol central en la respuesta a las infecciones. Los macrófagos también pueden activarse con un perfil M2 o antiinflamatorio que juega un rol esencial para la homeostasis y reparación de tejidos (76).

La polarización hacia el fenotipo M1 es inducida por exposición a IFN-gamma, y ligandos de receptores tipo Toll (TLR), como el lipopolisacárido (LPS). Estos Macrófagos tienen la capacidad de detonar mecanismos efectores: muerte de microorganismos, lisis de células tumorales, secreción de citocinas inflamatorias [interleucina (IL)-1 β , IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral)] y polarizantes como IL-12 e IL-23, las cuales promueven la polarización de los linfocitos T cooperadores (Th) hacia los fenotipos Th1 y Th17, respectivamente, así como secreción de quimiocinas inflamatorias como CCL3, CXCL9, CXCL10, y la producción de ROS y RNS(77).

Por otro lado, los Macrófagos M2 o alternativamente activados son una población con una gran heterogeneidad, debido a que son inducidos por diferentes mediadores, como citocinas del tipo Th2 (IL-4 e IL-13), factores inmunosupresores (IL-10, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento transformante (TGF)- β , glucocorticoides) o combinaciones de inmunocomplejos y TLRs.

La alta expresión de TLRs en algunos tipos de cáncer ha sido correlacionada con la progresión de la enfermedad. En estas patologías, la estimulación de los TLRs parece inducir el crecimiento tumoral, la evasión de la respuesta inmune y la resistencia a apoptosis y a fármacos, señalando a los TLRs como potenciales blancos en la terapéutica del cáncer, ya sea a través de estrategias de bloqueo de la unión de sus ligandos a los LRRs, de la obstrucción de la dimerización de receptores y del arresto de moléculas de señalización o, al contrario, en la inmunoestimulación con adyuvantes.(13) Algunos TLRs importantes en señalización por macrófagos son:

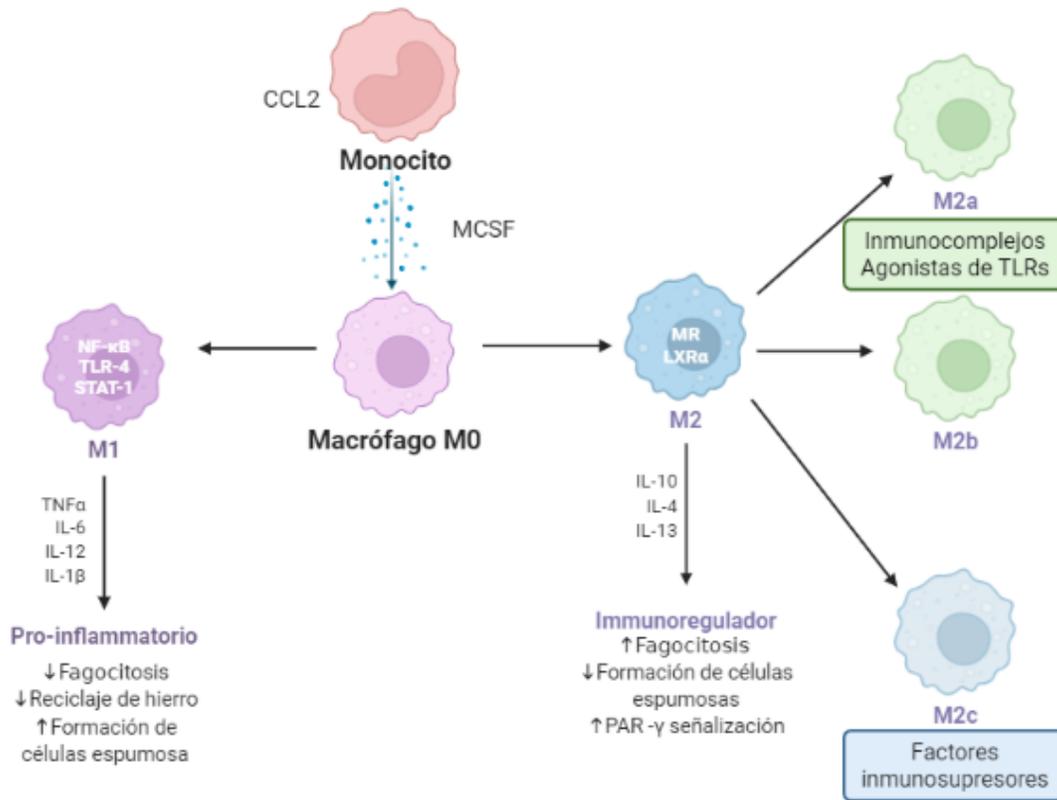
TLR1: se encuentra funcionalmente asociado a TLR2, además en macrófagos de ratones «knockout» para TLR1 muestran una reducción en la producción de citoquinas inflamatorias en respuesta a triacil-lipopéptidos y lipoproteínas de micobacterias (78)

TLR4: se expresa predominantemente en células fagocíticas y es responsable del reconocimiento de un número de estructuras, incluyendo LPS (79). Para este reconocimiento requiere moléculas adicionales como CD14, expresado en monocitos/macrófagos y neutrófilos. (79)

TLR 5. El flagelo es una estructura compleja necesaria para la motilidad bacteriana y está compuesto, entre otros, por la proteína flagelina. TLR5 reconoce una porción de flagelina, región proteica que induce mediadores inflamatorios, como TNF α e IL-8 en células epiteliales.(80)

Los TLR representan un puente entre el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo. Ya que la activación del sistema inmune innato induce la fagocitosis, la opsonización y la producción de mediadores de la inflamación, bloqueando la diseminación del patógeno. Los TLR y NLR que están expresados en las células presentadoras de antígeno (APC), tras reconocer a sus ligandos, se activan e inducen moléculas que participan en la presentación de péptidos antigénicos sobre su superficie. En el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) los péptidos son reconocidos por las células T antígeno específicas, uniéndose así la respuesta inmune innata y la adaptativa.(81)

Los distintos tipos de Macrófagos que se generan tienen en común su elevada secreción de IL-10. Sin embargo, dependiendo de los factores que los activen, adquieren propiedades diversas: inducen respuestas Th2 y antagonizan la generación de respuestas Th1 y Th17, inducen la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tr1 y Treg), regulan la inflamación, la remoción de residuos celulares y la regeneración de los tejidos.(31)



Created in BioRender.com bio

Figura 5. Estados de polarización de los Macrófagos. Los macrófagos M1 generan citocinas inflamatorias como IL-6, óxido nítrico (NO), TNF- α , IL-1 β , IL-12 e IL-23. Los monocitos inflamatorios se reclutan en sitios de lesión y el CCL2 asociado con SASP promueve la acumulación de macrófagos M1 citotóxicos y proinflamatorios. Después de la lesión, se pueden inducir macrófagos M2 a favor de la reparación o 'activados alternativamente' mediante la exposición a citocinas de tipo Th2, como IL-4 e IL-13 o fagocitosis de células apoptóticas, con transición de polarización M1 a M2.(82) Los macrófagos M2 se pueden subdividir en tipos M2a, b, c y d, siendo M2a inducido por IL-4 e IL-13 mientras que M2c son activados por IL-10 y TGF- β y glucocorticoides (83). Los M2a (macrófagos que cicatrizan heridas) son profibróticos y secretan TGF- β , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y fibronectina. M2c induce de manera potente las células T reguladoras. Fuente: elaboración propia González C. y Soto J. (2022). Creada con BioRender.com.

Con el afán de generar una nomenclatura que defina los grupos de Macrófagos M2 se han establecido nombres específicos que se refieren a la vía de inducción, de tal forma que los Macrófagos activados por IL-4 e IL-13 se denominan Macrófagos M2a, Macrófagos M2b son aquellos que han sido activados mediante inmunocomplejos y agonistas de TLRs, mientras aquellos que han sido activados por acción de factores inmunosupresores se definen como Macrófagos M2c tal como se menciona en la Figura 4(84).

Las células THP-1 se asemejan a los monocitos y macrófagos primarios en sus propiedades morfológicas y funcionales, incluidos los marcadores de diferenciación. Las células THP-1, incluidos sus derivados modificados genéticamente, representan herramientas valiosas para investigar la estructura y función de los monocitos tanto en la salud como en la enfermedad (85).

Los monocitos, en comparación con las células THP-1, responden mucho más al LPS. La notable capacidad de respuesta al LPS de los monocitos de sangre periférica humana resulta principalmente de los altos niveles de expresión de CD14, un antígeno de diferenciación de monocitos anclado en glicosilfosfatidilinositol localizado en la superficie celular. CD14, junto con el receptor tipo toll 4 (TLR4), una proteína transdutora de señales y miembro de la familia TLR, y el factor de diferenciación mieloide 2 (MD2), una proteína secretada que se asocia con TLR4, forma un complejo de señalización de LPS altamente sensible (CD14 - TLR4-MD2) (86).

En la línea celular de monocitos THP-1 la subunidad de PI3K, p110 (alpha), es necesaria para la fagocitosis y la secreción de mediadores inflamatorios 45, mientras que los macrófagos deficientes de la subunidad p85 (alpha) muestran defectos en la producción de óxido nítrico y en la 21 producción de IL-12 en respuesta a la estimulación con LPS e IFN (87).

La presencia de células senescentes puede afectar el fenotipo de los macrófagos. Por ejemplo, la inhibición de la citoquina SASP TNF- α en macrófagos humanos derivados de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) indujo un cambio en la polarización de los macrófagos a un fenotipo M2 desde un fenotipo M1 y disminuyó la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-12) (88). Esto indica que a través de la señalización de SASP, las células senescentes pueden reducir la actividad fagocítica de los macrófagos e inhibir la transición a macrófagos M2 pro-reparadores, lo que lleva a una persistencia de macrófagos M1 proinflamatorios.

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDA) se caracteriza por sesgar la polarización de los macrófagos locales hacia un fenotipo M2, llamado macrófagos asociados a tumores (TAM), que en su esencia promueve la cancerogénesis, por ejemplo, a través de la liberación de varios factores. Los factores, en su mayoría quimiocinas y citocinas que también son liberadas por las células del adenocarcinoma ductal pancreático, dan forma al microambiente tumoral a favor del crecimiento e incluyen, por ejemplo, el factor de crecimiento transformante (TGF) β que amortigua la inmunidad y promueve el crecimiento celular a través de la señalización mediada por Smad (gen supresor de tumores) después de la activación. de serina/treonina quinasa-ligado a los receptores (89).

5.7.1 MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMOR (MATs)

En forma general, los MAT presentan un fenotipo M2, en parte por la ausencia de señales M1, como IFN- γ o componentes bacterianos en el microambiente tumoral y por la presencia de señales M2, como TGF- β (*transforming growth factor beta* ((factor de crecimiento transformante beta), IL-4, IL-13 e IL-10 (90). Muestran principalmente acciones oncogénicas, facilitando la supervivencia, la proliferación y la diseminación de las células malignas. La presencia de un elevado número de estos suele relacionarse con un mal pronóstico.(73)

Los MATs facilitan el crecimiento tumoral a través de:

1. Quimiocinas: Los MATs que son reclutados mediante el estímulo de la quimiocina CCL2 (proteína quimio attractante de monocitos) son relacionados con mal pronóstico. CCL2 interactúa con el correspondiente receptor monocítico CCR2 y desempeña un papel crítico en el reclutamiento de monocitos (91).

2. Angiogénesis: Los tumores no pueden crecer más de 2 a 3 mm³, y dar metástasis si no están vascularizados. Los MATs localizados dentro de tumores sólidos, favorecen la angiogénesis por la liberación de factores como VEGF, PDGF, TGF- β y un miembro de la familia FGF, que promueve angiogénesis en gliomas, carcinomas de células escamosas de esófago, próstata, vejiga y mama. Además, la liberación de metaloproteinasas, por parte de los macrófagos, como MMP-9 que es la más importante, que degrada la matriz extracelular y libera factores de crecimiento para estimular la angiogénesis.(5)

3. Linfoangiogénesis: Los MATs en tumores de cérvix humanos, promueven la linfoangiogénesis mediante VEGF-C y VEGF-D, (92) con la subsecuente formación de metástasis linfáticas. Se ha sugerido que macrófagos inducen linfoangiogénesis mediante su incorporación directa en la lámina endotelial, o por estimulación de la división de células endoteliales linfáticas.

4. Crecimiento tumoral: La infiltración de MATs se correlaciona positivamente con la proliferación de las células tumorales, como es el caso del cáncer de mama, cáncer endometrial y renal. Experimentalmente mediante la eliminación de MATs, se demostró que son esenciales para el crecimiento de tumores. Así mismo, la metaloproteinasa MMP9 puede participar en el crecimiento tumoral. Los MATs limitan la citotoxicidad del microambiente, que ayuda al crecimiento del tumor. Se ha observado que MATs del tipo M2 secretan grandes cantidades de IL-10 que puede suprimir actividad citotóxica de células T, inhibiendo los linfocitos Th1 y al mismo tiempo la citotoxicidad de NK activada por interleucinas, por lo que pierden su capacidad de destruir células anormales como las cancerígenas.

5. Metástasis: Se conoce sinergia entre células de cáncer de mama y los MATs para generar migración celular. Metaloproteinasas, IL-1- β , cupresina B, entre otras, han sido reportadas para inducir metástasis.

6. Inmunosupresión: El TGF- β juega un papel crucial, tanto de la inmunidad innata como adaptativa, y promueve la polarización de los macrófagos hacia el tipo M2, inhibe a las células NK, decrece el número de células dendríticas y la presentación de antígenos. El macrófago es el principal productor de prostaglandina E2, potente inmunosupresor. Además, los MATs se relacionan de manera importante con las células madre tumorales.

Tanto la polarización a M1 como a M2 están relacionadas con niveles elevados de expresión de p53. Y paralelamente, los altos niveles de actividad de p53 funcionan como un

freno en la polarización de macrófagos M1, reduciendo su expresión tal como se muestra en la Figura 6 , lo que evita la activación perjudicial a largo plazo de las vías inflamatorias NF- κ B y STAT1 y, como resultado genera la disminución de la expresión del gen similar a M1 con el tiempo.(93)

Se ha detectado la mutación en el gen *TP53* en un 50% de los cánceres humanos de mama, colon, pulmón, hígado, próstata, vejiga y piel (94). Algunas mutaciones en tumores que causan la pérdida de función de p53 de tipo salvaje pueden restaurarse mediante otras mutaciones puntuales que ayudan a estabilizar la proteína p53, indicando que el cambio estructural es reversible.(95)

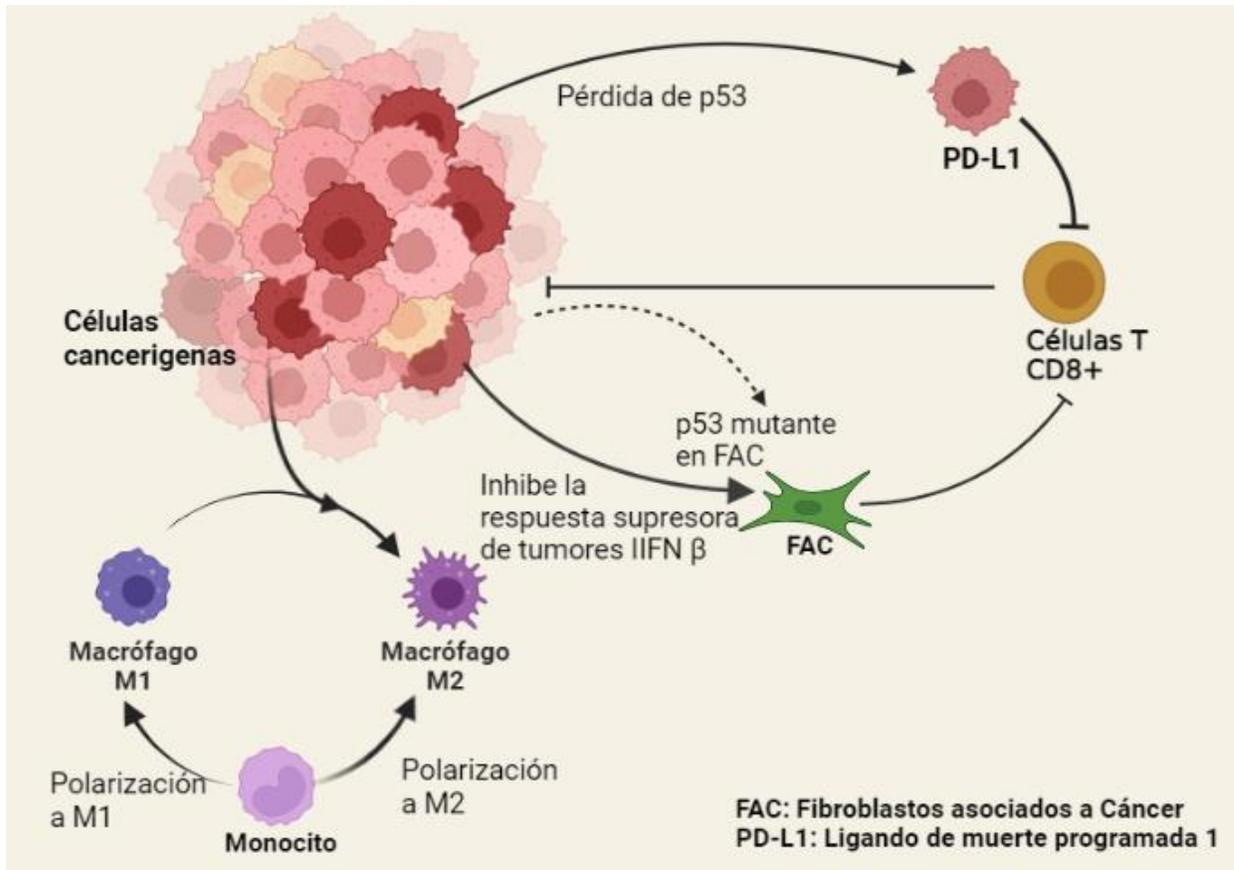


Figura 6. Mutaciones de p53 afectan el microambiente tumoral. La mutación de tumores que expresan proteína p53 tienen la capacidad de reprogramar macrófagos a su polarización de tipo M2 donde la alta actividad de p53 actúa como freno en polimerización M1. Asimismo cuando los fibroblastos asociados al cáncer (FAC) entran en contacto con las células cancerosas, su vía de IFN- β se activa e interactúa con la p53 de tipo salvaje en los fibroblastos para inhibir la migración de las células cancerosas, disminuir el desarrollo tumoral y la respuesta al estrés. Fuente: Elaboración propia González C. y Soto J. (2022). Creada con BioRender.com.

En cuanto al microambiente tumoral, los fibroblastos asociados al Cáncer (FAC) son una parte esencial del microambiente tumoral, porque modulan las señales inflamatorias y el reclutamiento de leucocitos. (96) Cuando los FAC entran en contacto con las células cancerosas, activan la vía IFN- β , que interactúa con p53 de tipo salvaje en los fibroblastos para inhibir la migración de células cancerosas y así disminuir el desarrollo tumoral (97) y la respuesta al estrés. Por su parte, la proteína p53 mutada procede en las células cancerosas a regular e inhibir la respuesta supresora de tumores a IFN- β a través de la inhibición de la fosforilación de STAT1 y los objetivos aguas abajo de IFN- β (94) como señala la Figura 6.

Asimismo, la función de los FAC se ve afectada en presencia de p53 mutado, donde promueven la proliferación de células cancerosas. p53 transactiva el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y su receptor de muerte programada 1 (PD-1) en células cancerosas y células T normales en respuesta al estrés que conduce a la supresión de las células T CD8+ (Fig. 6)

Los tumores que expresan p53 mutado pueden causar una reprogramación intrínseca en macrófagos M2 similares al microambiente tumoral a través de la transferencia de microARN exosomal, aumentando la invasión tumoral. Estos macrófagos reprogramados presentaron además una mayor degradación de la matriz extracelular y se volvieron más invasivos en comparación con los macrófagos que se introdujeron en las células tumorales que no portaban ninguna mutación. (98)

La transfección de células cancerosas con plásmidos que expresan p53 de tipo salvaje pueden inducir apoptosis y/o detener el crecimiento, esto quiere decir que un método de terapia génica para el tratamiento del cáncer podría basarse en restaurar la expresión y función normales de p53.(99)

5. CONCLUSIÓN

La senescencia y la polarización de macrófagos dependen del estado y actividad de respuesta del sistema inmunológico, en cuanto a cómo y quién induce el proceso inflamatorio, su activación, la reclusión de células inmunes, y su capacidad de eliminar células dañadas efectuando correctamente sus funciones. Así contribuir a reparar procesos fisiológicos o a mantener la patología y sus desordenes.

Así también el SASP y su antagonismo pleiotrópico dependen del estado en que se encuentren las células en las que actúe. Todos los factores de señalización involucrados en este proceso son importantes para el proceso inflamatorio y sus efectos en la polarización de macrófagos y células del sistema inmune innato.

Un nuevo camino terapéutico para el cáncer, y patologías como neurodegeneración, fibrosis pulmonar e insuficiencia renal, puede orientarse hacia las células senescentes a través de la regulación SASP o la reprogramación celular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso Calvo B. Diagnóstico precoz del cáncer gástrico estrategias de prevención secundaria y dificultades del diagnóstico de lesiones precoces. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2011;22(4):477-84.
2. Ochoa-Carrillo FJ, Bravo-Cuellar A. Los macrófagos, ángeles o demonios. *Gac Mex Oncol*. 1 de enero de 2013;12(1):1-3.
3. López-Andrade Jurado A, Almazán Duro A, Martín Ruiz JL, Samaniego Muñoz F, López-Andrade Jurado MA, del Campo Iglesias A. [Immune response in the surgical patient: effect of anesthesia and blood transfusion]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. febrero de 2000;47(2):67-80.
4. Biswas SK, Sica A, Lewis CE. Plasticity of macrophage function during tumor progression: regulation by distinct molecular mechanisms. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 de febrero de 2008;180(4):2011-7.
5. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest*. septiembre de 2004;114(5):623-33.
6. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Plan Nacional de Cáncer 2018-2028 [Internet]. Ministerio de Salud Gobierno de Chile; 2019. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf
7. Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología. Informe de vigilancia Epidemiológica de Cáncer Análisis de Mortalidad decada 2009-2018 [Internet]. Chile; 2020 mar. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/Informe_Mortalidad_por_Cancer_2009_2018.pdf
8. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 22 de marzo de 2018;378(12):1085-95.

9. Gao JP, Xu W, Liu WT, Yan M, Zhu ZG. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. *World J Gastroenterol*. 28 de junio de 2018;24(24):2567-81.
10. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. enero de 2004;4(1):11-22.
11. Buchta CM, Bishop GA. Toll-like receptors and B cells: functions and mechanisms. *Immunol Res*. 1 de agosto de 2014;59(1):12-22.
12. Valenzuela CA, Quintanilla R, Moore-Carrasco R, Brown NE. The Potential Role of Senescence As a Modulator of Platelets and Tumorigenesis. *Front Oncol*. 28 de agosto de 2017;7:188.
13. Vadillo E, Pelayo R. Los receptores tipo Toll en el desarrollo y función del sistema hematopoyético. :16.
14. González-Puertos VY, Maciel-Barón LÁ, Barajas-Gómez BA, López-Diazguerrero NE, Königsberg M. [Involvement of phenotype secretor of senescent cells in the development of cancer, aging and the diseases associated with age]. *Gac Med Mex*. agosto de 2015;151(4):491-500.
15. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. *Rev Alerg México*. junio de 2017;64(2):206-19.
16. Maciel-Barón LÁ, Pérez VI, Torres C, González-Puertos VY, Königsberg M, López-Diazguerrero NE. La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad*. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):490-7.
17. Liu Y, Johnson SM, Fedoriw Y, Rogers AB, Yuan H, Krishnamurthy J, et al. Expression of p16(INK4a) prevents cancer and promotes aging in lymphocytes. *Blood*. 24 de marzo de 2011;117(12):3257-67.

18. Lv Z, Bian Z, Shi L, Niu S, Ha B, Tremblay A, et al. Loss of Cell Surface CD47 Clustering Formation and Binding Avidity to SIRP α Facilitate Apoptotic Cell Clearance by Macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de julio de 2015;195(2):661-71.
19. Langhi Prata LGP, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol*. diciembre de 2018;40:101275.
20. Velázquez PMJ, López JGH, Quintana PC. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. 2017;26:8.
21. Gonçalves S, Yin K, Ito Y, Chan A, Olan I, Gough S, et al. COX2 regulates senescence secretome composition and senescence surveillance through PGE2. *Cell Rep*. 16 de marzo de 2021;34(11):108860.
22. Bonavita E, Bromley CP, Jonsson G, Pelly VS, Sahoo S, Walwyn-Brown K, et al. Antagonistic Inflammatory Phenotypes Dictate Tumor Fate and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Immunity*. 15 de diciembre de 2020;53(6):1215-1229.e8.
23. Rodier F. Detection of the Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). En: Galluzzi L, Vitale I, Kepp O, Kroemer G, editores. *Cell Senescence: Methods and Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [citado 25 de mayo de 2022]. p. 165-73. (Methods in Molecular Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-239-1_10
24. Loo TM, Miyata K, Tanaka Y, Takahashi A. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer Sci*. febrero de 2020;111(2):304-11.
25. Ohtani N, Hara E. Roles and mechanisms of cellular senescence in regulation of tissue homeostasis. *Cancer Sci*. mayo de 2013;104(5):525-30.
26. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of

- Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. *PLoS Biol.* diciembre de 2008;6(12):e301.
27. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:99-118.
 28. Salotti J, Johnson PF. Regulation of senescence and the SASP by the transcription factor C/EBP β . *Exp Gerontol.* diciembre de 2019;128:110752.
 29. Severino V, Alessio N, Farina A, Sandomenico A, Cipollaro M, Peluso G, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 4 and 7 released by senescent cells promote premature senescence in mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis.* 7 de noviembre de 2013;4:e911.
 30. Lau L, David G. Pro- and Anti-Tumorigenic Functions of the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Expert Opin Ther Targets.* diciembre de 2019;23(12):1041-51.
 31. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 13 de septiembre de 2001;345(11):784-9.
 32. Anónimo. El análisis del cáncer gástrico identifica cuatro subtipos [Internet]. *Labmedica.es.* 2019 [citado 27 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.labmedica.es/diagnostico-molecular/articles/294777172/el-analisis-del-cancer-gastrico-identifica-cuatro-subtipos.html>
 33. Jiang Y, Xie J, Huang W, Chen H, Xi S, Han Z, et al. Tumor Immune Microenvironment and Chemosensitivity Signature for Predicting Response to Chemotherapy in Gastric Cancer. *Cancer Immunol Res.* diciembre de 2019;7(12):2065-73.
 34. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 28 de febrero de 2016;22(8):2403-14.

35. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de junio de 2006;24(18):2903-9.
36. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, Aburatani T, Matsuyama T, Nakajima Y, et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg Today*. enero de 2020;50(1):30-7.
37. Definición de palbociclib - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/palbociclib>
38. Research C for DE and. Palbociclib (IBRANCE). FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 26 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>
39. Ladumor MK, Bhatt DK, Gaedigk A, Sharma S, Thakur A, Pearce RE, et al. Ontogeny of Hepatic Sulfotransferases and Prediction of Age-Dependent Fractional Contribution of Sulfation in Acetaminophen Metabolism. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. agosto de 2019;47(8):818-31.
40. Leite de Oliveira R, Bernards R. Anti-cancer therapy: senescence is the new black. *EMBO J*. 15 de mayo de 2018;37(10):e99386.
41. Research C for DE and. Ribociclib (Kisqali). FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 26 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>
42. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer | FDA [Internet]. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>

43. de Gooijer MC, Zhang P, Thota N, Mayayo-Peralta I, Buil LCM, Beijnen JH, et al. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein restrict the brain penetration of the CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Invest New Drugs*. octubre de 2015;33(5):1012-9.
44. Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. octubre de 2014;32(5):825-37.
45. O'Brien N, Conklin D, Beckmann R, Luo T, Chau K, Thomas J, et al. Preclinical Activity of Abemaciclib Alone or in Combination with Antimitotic and Targeted Therapies in Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. mayo de 2018;17(5):897-907.
46. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 19 de septiembre de 2017;8(41):69493-507.
47. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. octubre de 2016;15(10):2273-81.
48. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-31.
49. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist*. septiembre de 2017;22(9):1039-48.
50. Centelles JJ, Imperial S. Paclitaxel. Descubrimiento, propiedades y uso clínico. *Offarm*. 1 de julio de 2010;29(4):68-75.
51. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 15 de septiembre de 2014;25(18):2677-81.

52. Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:279-84.
53. Vassileva V, Allen CJ, Piquette-Miller M. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther.* marzo de 2008;7(3):630-7.
54. Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett.* 13 de junio de 2019;24:40.
55. Kusari S, Singh S, Jayabaskaran C. Rethinking production of Taxol® (paclitaxel) using endophyte biotechnology. *Trends Biotechnol.* junio de 2014;32(6):304-11.
56. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem.* 2009;16(25):3267-85.
57. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* febrero de 2013;65(2):157-70.
58. Wang R, Sun L, Xia S, Wu H, Ma Y, Zhan S, et al. B7-H3 suppresses doxorubicin-induced senescence-like growth arrest in colorectal cancer through the AKT/TM4SF1/SIRT1 pathway. *Cell Death Dis.* 6 de mayo de 2021;12(5):453.
59. Karabicici M, Alptekin S, Firtina Karagonlar Z, Erdal E. Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM-/CD133- nonstem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7. *Mol Oncol.* agosto de 2021;15(8):2185-202.
60. León J de, Pareja A. *Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis.* Horiz Méd Lima. abril de 2019;19(2):84-92.
61. Kockx MM, McClelland M, Koeppen H. Microenvironmental regulation of tumour immunity and response to immunotherapy. *J Pathol.* julio de 2021;254(4):374-83.

62. Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev.* febrero de 2000;10(1):81-93.
63. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
64. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Lowe SW, Raulet DH. p53-dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells. *J Exp Med.* 23 de septiembre de 2013;210(10):2057-69.
65. Anonimo. Genes del Cáncer [Internet]. *CancerQuest.* [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/genes-de-cancer>
66. Beck J, Turnquist C, Horikawa I, Harris C. Targeting cellular senescence in cancer and aging: roles of p53 and its isoforms. *Carcinogenesis.* 12 de agosto de 2020;41(8):1017-29.
67. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* abril de 2014;27:16-25.
68. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* noviembre de 2002;3(11):991-8.
69. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Méd Lima.* julio de 2018;18(3):80-9.
70. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer.* 6 de agosto de 2020;19(1):120.
71. Metabolic Regulation of Macrophage Polarization in Cancer - PMC [Internet]. [citado 27 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187927/>

72. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
73. Solís-Martínez R, Hernández-Flores G, Ochoa-Carrillo FJ, Ortiz-Lazareno P, Bravo-Cuellar Alejandro. Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata. *Gac Mex Oncol.* marzo de 2015;14(2):97-102.
74. Kawane K, Fukuyama H, Yoshida H, Nagase H, Ohsawa Y, Uchiyama Y, et al. Impaired thymic development in mouse embryos deficient in apoptotic DNA degradation. *Nat Immunol.* febrero de 2003;4(2):138-44.
75. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 1 de diciembre de 2020;34(23-24):1565-76.
76. Cerbán FM, Stempin CC, Volpini X, Carrera Silva EA, Gea S, Motran CC. Signaling pathways that regulate *Trypanosoma cruzi* infection and immune response. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1 de mayo de 2020;1866(5):165707.
77. Origin and physiological roles of inflammation - PubMed [Internet]. [citado 27 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>
78. Alexopoulou L, Thomas V, Schnare M, Lobet Y, Anguita J, Schoen RT, et al. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. *Nat Med.* agosto de 2002;8(8):878-84.
79. Herrero MJ. ABC de los «Toll-like receptors»: relación con el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes. *Semin Fund Esp Reumatol.* 1 de octubre de 2010;11(4):135-43.
80. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, Virág L, Ross G, Soriano FG, et al. Flagellin, a novel mediator of *Salmonella*-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 de enero de 2001;166(2):1248-60.

81. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-Like Receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):335-76.
82. Campbell RA, Docherty MH, Ferenbach DA, Mylonas KJ. The Role of Ageing and Parenchymal Senescence on Macrophage Function and Fibrosis. *Front Immunol.* 17 de junio de 2021;12:700790.
83. Rószter T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460.
84. Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity.* octubre de 2005;23(4):344-6.
85. Bosshart H, Heinzelmann M. THP-1 cells as a model for human monocytes. *Ann Transl Med.* noviembre de 2016;4(21):438.
86. Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4–MD-2 complex. *Nature.* abril de 2009;458(7242):1191-5.
87. Sakai K, Suzuki H, Oda H, Akaike T, Azuma Y, Murakami T, et al. Phosphoinositide 3-kinase in nitric oxide synthesis in macrophage: critical dimerization of inducible nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* 30 de junio de 2006;281(26):17736-42.
88. Degboé Y, Rauwel B, Baron M, Boyer JF, Ruysse-Witrand A, Constantin A, et al. Polarization of Rheumatoid Macrophages by TNF Targeting Through an IL-10/STAT3 Mechanism. *Front Immunol.* 18 de enero de 2019;10:3.
89. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci.* 5 de febrero de 2019;20(3):676.
90. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* diciembre de 2004;25(12):677-86.

91. Pou J, Rebollo A, Alegret M. El monocito/macrófago como diana terapéutica en la aterosclerosis. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 1 de marzo de 2007;19(2):92-108.
92. Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, et al. Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and Are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis. *Am J Pathol*. septiembre de 2002;161(3):947-56.
93. Zheng SJ, Lamhamedi-Cherradi SE, Wang P, Xu L, Chen YH. Tumor suppressor p53 inhibits autoimmune inflammation and macrophage function. *Diabetes*. mayo de 2005;54(5):1423-8.
94. Marei HE, Althani A, Afifi N, Hasan A, Caceci T, Pozzoli G, et al. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int*. 24 de diciembre de 2021;21(1):703.
95. Joerger AC, Fersht AR. Biología estructural del supresor tumoral p53 y mutantes asociados al cáncer - PubMed. [citado 22 de junio de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419939/>
96. Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-Associated Fibroblasts Build and Secure the Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:60.
97. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature*. 31 de julio de 2003;424(6948):516-23.
98. Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, Patel KM, Robles AI, Morris J, et al. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246. *Nat Commun*. 22 de febrero de 2018;9(1):1-15.
99. Valente JFA, Queiroz JA, Sousa F. p53 as the Focus of Gene Therapy: Past, Present and Future. *Curr Drug Targets*. 2018;19(15):1801-17.

100. Valenzuela CA, Vargas L, Martinez V, Bravo S, Brown NE. Palbociclib-induced autophagy and senescence in gastric cancer cells. *Exp Cell Res.* 15 de noviembre de 2017;360(2):390-6.