

»» ESTOY CANSADO JEFE -EL LINFOCITO AGOTADO-

Melisa Lizbeth Carranza Sánchez¹, Carolina García Trejo², Antonio Sandoval Cabrera^{3*}.

¹Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México. ²Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de México.

³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

*Contacto: sandoval.mx@gmail.com



Resumen

¿Alguna vez te has sentido tan cansado que tu cuerpo simplemente no puede dar más? Algo similar le pasa a nuestro sistema inmune; si tiene demasiado trabajo, se agota. Cuando esto pasa, los invasores que nos rodean, como virus, bacterias y otros microorganismos, pueden tomar ventaja sobre nosotros, dejándonos vulnerables y con mayor riesgo de enfermarnos. Pero ¡no todo está perdido! ¿Qué pasaría si la ciencia encontrara la manera de recargar a nuestras células defensoras? Al adentrarnos en esta lectura descubriremos por qué nuestro sistema inmune se agota y las ideas que están surgiendo para ayudarlas a recuperarse.

Palabras clave

Respuesta inmune, linfocitos, agotamiento inmunológico.

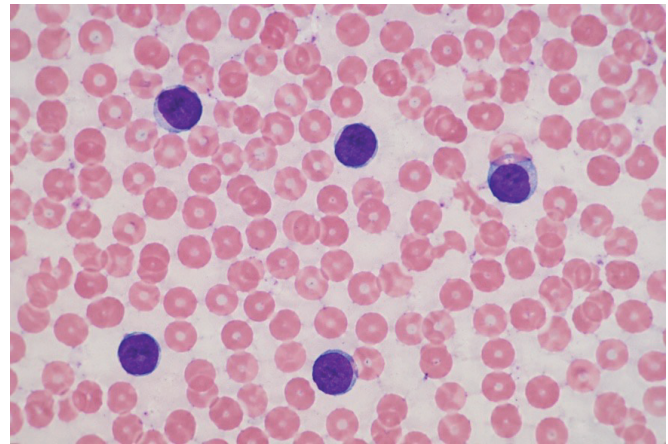
En el ajetreo diario que vivimos nos enfrentamos a intrusos que van desde microorganismos hasta células propias que han cambiado, como las cancerígenas, cuyas amenazas son contenidas por células de nuestro sistema inmune en el afán de protegernos, sirviendo como el equipo de control de calidad que siempre está activo, exigencia continua que eventualmente puede afectar su funcionamiento.

La respuesta inmune es un sistema bien organizado y coordinado que se encarga de reconocer las diferencias entre células sanas, infectadas o cancerígenas. Millones de células componen este sistema, dentro de ellas están las células blancas como los linfocitos que se encargan de vigilar y distinguir lo sano de los daños potenciales, por lo que mantener su estado físico funcional es primordial para la protección del organismo [1].

¿Trabajando duro o durando en el trabajo?

Las células infectadas y las células cancerígenas representan dos distintos tipos de amenaza para el organismo. Una célula es infectada cuando microorganismos como virus o bacterias la atacan y alteran su funcionamiento normal; mientras que las células cancerígenas se originan a partir de células

Imagen generada por chatgpt.



propias que han sufrido alteraciones en su material genético (mutaciones) que causan descontrol en su crecimiento y función [2]. Ambos casos representan un problema para nuestro estado de salud; en consecuencia, la maquinaria del sistema inmunológico comienza a actuar en contra de estas amenazas. En este momento, entra en acción la respuesta de los linfocitos, expertos observadores del control de calidad en la fábrica más compleja, nuestro organismo. A través de la circulación sanguínea y tejidos, como si recorrieran una banda transportadora que atraviesa por todo nuestro cuerpo, los linfocitos T tienen la labor de detectar defectos o indicadores de error de las células dañadas; por lo tanto, las reconocen, separan y eliminan, permitiendo, a su vez, que las células sanas sigan en funciones normales [3].

Una parte de estos defensores, llamados linfocitos B, producen unas moléculas señuelo denominadas anticuerpos, que reconocen las alteraciones que han sufrido las células producto de una infección o bien por la acumulación de mutaciones en las células cancerígenas. Como en toda fábrica organizada, donde existe un registro de calidad, los linfocitos guardan un historial de las fallas ya detectadas, evento conocido como memoria inmunológica, de esta manera cuando el error regresa lo eliminan de inmediato [4].

El verdadero “Estoy cansado jefe”

A veces, en la vida, nos sentimos abrumados por el trabajo, las preocupaciones y enfermedades que simplemente decimos “¡Estoy cansado jefe!”.

Esto también ocurre con nuestros linfocitos que cuando no tienen descanso por una carga desbordada de células infectadas o cancerígenas, caen en un estado de agotamiento [5].

Cuando se llega a esta situación, el control de calidad de nuestro organismo se encuentra al límite, y la revisión de células en la banda transportadora comienza a funcionar de manera acelerada acarreando una gran cantidad de células y muchas de ellas presentan un riesgo para nuestra salud.

Poco a poco los linfocitos dejan de revisar y eliminar a los invasores, pierden su habilidad de recordar y no se comunican con otras células del sistema inmune para pedir ayuda [6]. Esto da paso a que trabajen horas extras, siguen dando el 100%, pero de cansancio. Todo este cansancio resulta en el escape de células infectadas o malignas, causando daño, limitando nuestra recuperación y afectando nuestro estado de salud.

Debemos busCAR-T una solución

La remediación de los linfocitos agotados tiene como objetivo la reactivación de estos para que puedan desempeñar sus funciones de manera normal. Las opciones de remediación son diversas, buscando a través de diferentes objetivos el fortalecimiento de los linfocitos.

La tecnología más utilizada es CART (linfocitos T con receptor de antígeno quimérico), la cual funciona como un entrenamiento especial para los linfocitos tipo T. Este entrenamiento comienza obteniendo una muestra sanguínea del paciente, de donde se separan los linfocitos T. Posteriormente, en el laboratorio son modificados genéticamente, añadiendo una herramienta especial llamada CAR que funciona como un escáner de alta precisión que les devuelve la capacidad de eliminar las células dañadas, volviéndolos más precisos. Una vez que regresan al cuerpo, mejoran su radar en la banda transportadora, reconocen rápidamente a las células cancerígenas y las eliminan (Fig. 1) [7].

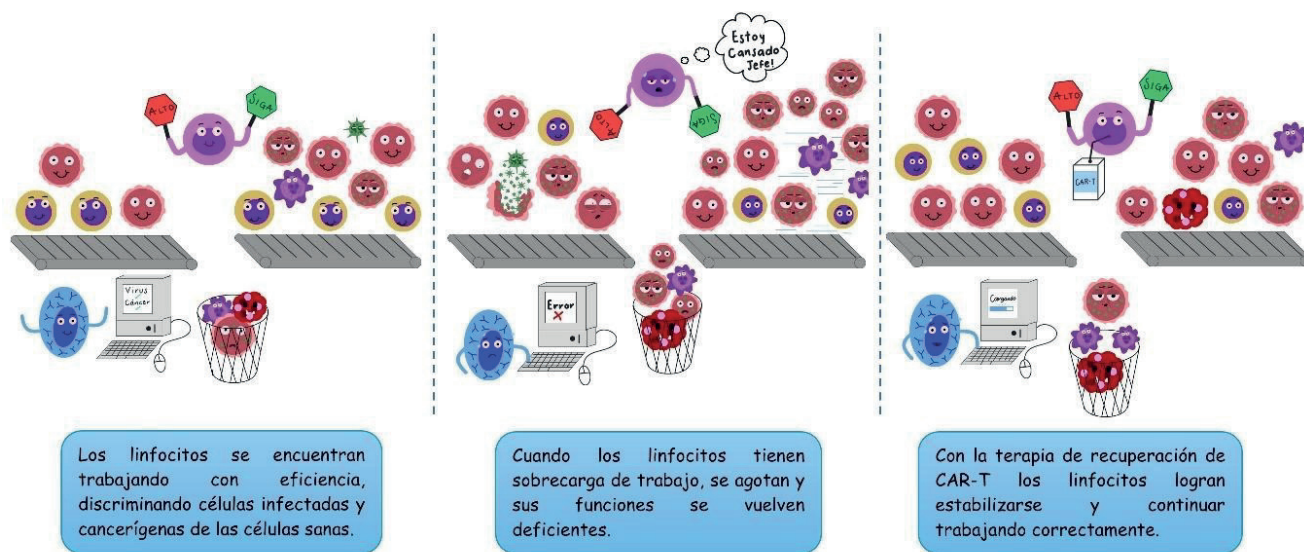


Figura 1. Trabajo, agotamiento y recuperación de linfocitos. Elaboración propia.

Actualmente, esta tecnología tiene disponibilidad limitada y se concentra principalmente en países de altos ingresos. Aunque ha demostrado eficacia en cánceres como leucemia, linfoma y mieloma, puede presentar efectos adversos generalmente manejables dentro de una evaluación adecuada de riesgo-beneficio.

Además de modificar directamente a estas células, existen otras estrategias basadas en la comunicación para que los linfocitos retomen su trabajo con más vigor. Una estrategia consiste en incrementar los mensajes que se envían a través de mensajeros químicos conocidos como interleucinas, los cuales funcionan como un sistema de comunicación entre las células del sistema inmune. Si las instrucciones se corrigen, las células reciben indicaciones claras, se coordinan mejor con otras células y mantienen el control de calidad en la banda transportadora. En este contexto, la interleucina-2 (IL-2) se ha empleado en ensayos clínicos para potenciar la eliminación de melanoma y cáncer renal, mediante el fortalecimiento y activación de linfocitos T [8].

Por otro lado, debido a que algunas células cancerígenas intentan convencer a los linfocitos de que se encuentran cansados, otra estrategia consiste en bloquear estos mensajes. Para lograrlo, actualmente se utilizan fármacos que interfieren con una de las principales señales responsables de este engaño, el ligando cancerígeno PD-L1, una molécula presente en las células cancerígenas que emite una señal falsa de no atacar. Los fármacos bloqueadores de PD-L1 han sido exitosos en pruebas clínicas contra cáncer pulmonar y renal, evitando que los linfocitos reciban la orden de detenerse [9].

De esta manera, ni los linfocitos son inmunes al cansancio. Al igual que una persona, después de jornadas intensas necesita motivación o un respiro para recuperar energías, los linfocitos con su CART todo pagado entran a un programa de vacaciones donde descansan, se optimizan y regresan renovados, listos para seguir cuidando al cuerpo con toda su fuerza.

Conclusión

Así los linfocitos, esenciales en la defensa de nuestro organismo, también pueden agotarse. Lejos de ser el final, la ciencia ha abierto nuevas puertas para su recuperación. Entender cómo los linfocitos funcionan, se agotan y se recuperan, abre nuevas oportunidades para el tratamiento efectivo de diversas patologías, especialmente el cáncer.



Referencias bibliográficas

- 1 *Delves PJ, Roitt IM. The Immune System. New England Journal of Medicine. 2000, 343(1): pp. 37–49. Disponible en: doi:10.1056/NEJM200007063430107*
- 2 *Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011, 144(5): pp. 646–74. Disponible en: doi:10.1016/j.cell.2011.02.013*
- 3 *Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023, 8(1): pp. 235. Disponible en: doi:10.1038/s41392-023-01471-y*
- 4 *Taylor JJ, Pape KA, Jenkins MK. A germinal center-independent pathway generates unswitched memory B cells early in the primary response. Journal of Experimental Medicine. 2012, 209(3): pp. 597–606. Disponible en: doi:10.1084/jem.20111696*
- 5 *Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, et al. Defining ‘T cell exhaustion.’ Nat Rev Immunol. 2019, 19(11): pp. 665–74. Disponible en: doi:10.1038/s41577-019-0221-9*
- 6 *McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. Annu Rev Immunol. 2019, 37(1): pp. 457–95. Disponible en: doi:10.1146/annurev-immunol-041015-055318*
- 7 *Hernández J, Cortes JD, Turiján E. Inmunoterapia de células CAR T: una nueva alternativa para el cáncer [Internet]. CINVESTAV, 2024 [consultado 2025 Nov 3]. Disponible en: <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/inmunoterapia-de-celulas-car-t-una-nueva-alternativa-para-el-cancer/>*
- 8 *Muhammad S, Fan T, Hai Y, Gao Y, He J. Reigniting hope in cancer treatment: the promise and pitfalls of IL-2 and IL-2R targeting strategies. Mol Cancer. 2023, 22(1): pp. 121. Disponible en: doi:10.1186/s12943-023-01826-7*
- 9 *Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. Int J Clin Oncol. 2016, 21(3): pp. 462–73. Disponible en: doi:10.1007/s10147-016-0959-z*