

Cáncer

➤ **Artículo original:** Cytotoxic lymphocytes target characteristic biophysical vulnerabilities in cancer. Tello-Lafoz M. et al. *Immunity*. 2021.

Un fuerte apretón de manos con el cáncer

Maria Tello Lafoz

Nuestro sistema inmune está formado por muchos tipos de células distintas, y cada uno está especializado en una función concreta. Un ejemplo de esta especialización es el caso de los linfocitos citotóxicos, células T citotóxicas (CTL) y células NK (*natural killer*), los cuales son capaces de detectar y destruir las células de nuestro cuerpo que están alteradas tras haber sido infectadas o haberse transformado en tumorales. Esta función de vigilancia inmune (*immunosurveillance*) es de gran importancia para eliminar infecciones como la del virus causante del COVID-19, o para mantenernos libres de cáncer.

Para distinguir qué células deben eliminar, y cuáles no, los linfocitos citotóxicos usan sus “manos” en forma de receptores e interaccionan con la superficie de otras células de nuestro cuerpo. Cuando detectan **señales bioquímicas inusuales** que les indican que algo no funciona bien en una célula, la convierten en su diana, se activan, y ponen en marcha la maquinaria para destruirla. Pero, a parte de estas señales bioquímicas, ¿hay algo más que les ayude durante este proceso?

La estrategia de los linfocitos citotóxicos para matar a las células diana requiere un contacto físico estrecho célula-célula al que llamamos sinapsis inmune, en analogía con la sinapsis nerviosa. Concretamente, consiste en darles un **“apretón de manos”** mientras les lanzan, a modo de granadas, gránulos citotóxicos que inducen la muerte celular¹. Este proceso, por tanto, no es solo bioquímico, sino que también es **biofísico**; de hecho, sabemos que la fuerza mecánica de este “apretón de manos” optimiza el proceso de destrucción de las células diana². Para que un “apretón de manos” sea fuerte, sin embargo, se necesita ímpetu por ambas partes. ¿Qué pasaría entonces si las propiedades biofísicas de las células diana se modificaran? ¿Podría ello afectar a su vulnerabilidad al ataque del sistema inmune? En nuestro estudio, publicado recientemente en la prestigiosa revista *Immunity*, estudiamos cómo los cambios en la rigidez de las células del cáncer que ocurren durante la metástasis pueden alterar la efectividad de los linfocitos para eliminarlas³.

En profundidad...

Durante el desarrollo de la metástasis, el proceso por el cual células tumorales invaden otros tejidos, las células tumorales pasan de formar parte del tumor inicial a viajar por la circulación, y de nuevo salir de los vasos sanguíneos e invadir el sitio donde formarán la metástasis. Todos estos cambios de localización requieren modificaciones en la morfología de las células, las cuales se deben adherir a diferentes sustratos, extender o comprimir según sea necesario (*Figura 1*). Estos cambios

morfológicos pueden llevar consigo cambios en las propiedades biofísicas de las células, como su rigidez o la tensión de su membrana plasmática. Debido a que sabemos que las fuerzas mecánicas influyen en la actividad de los linfocitos citotóxicos, en nuestro estudio decidimos analizar si las células del cáncer, cuando pasan a ser metastásicas y se adaptan para colonizar un nuevo lugar, **modifican su sensibilidad al ataque de los linfocitos**.

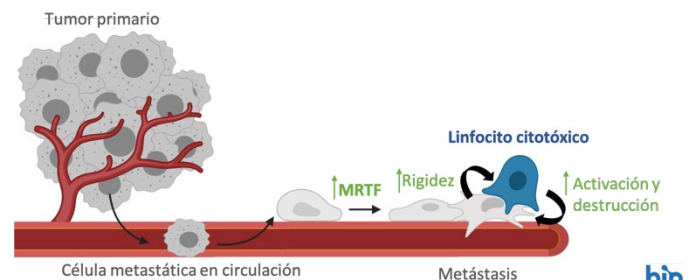


Figura 1. Mecanismo de mecano-vigilancia de linfocitos citotóxicos en cáncer. Los cambios morfológicos de las células tumorales son esenciales para colonizar nuevos tejidos y formar metástasis. Algunos de estos cambios están mediados por la expresión de los factores de transcripción **MRTF** que, al aumentar la polimerización de actina y la rigidez de las células tumorales, paradójicamente, acaban facilitando su **destrucción** por parte de los **linfocitos citotóxicos**^{3,4}.

Nuestros estudios se centraron en la formación de la metástasis, no solo porque clínicamente es un paso crítico, ya que la mayoría de los pacientes que fallecen de cáncer lo hacen debido a la metástasis, sino porque también es un paso en el que las células realizan cambios morfológicos muy marcados. En general, estos cambios requieren una extensa reorganización del citoesqueleto de actina (el esqueleto interno de nuestras células), cuyos componentes están regulados por unos cofactores de transcripción llamados MRTF (*myocardin-related transcription factor*). La activación de **MRTF**, por tanto, es **esencial** para la migración e invasión de las células del cáncer.

En nuestros experimentos, simulamos este paso de activación de MRTF durante la formación de nuevas metástasis generando líneas celulares de ratón de melanoma y cáncer de mama que sobreexpresaran MRTF. Cuando inyectamos estas células en ratones sin linfocitos citotóxicos, las células que sobreexpresaban MRTF desarrollaron más metástasis que los controles, tal y como se espera de células que tienen mayor activación de MRTF y, por tanto, más capacidad de invasión. Sin embargo, **en ratones con un sistema inmune intacto**, las células con mayor actividad MRTF **desarrollaron menos metástasis**, sugiriendo una mayor vulnerabilidad al ataque de los linfocitos citotóxicos. Para comprobarlo usamos un sistema *in vitro* donde podíamos analizar la interacción entre

los linfocitos y las células del cáncer de una manera más controlada. Nuestros ensayos confirmaron que las células con más MRTF eran más sensibles al ataque de los linfocitos, los cuales se encontraban más **activados** que los que habían reconocido células control. Esto también sucedió cuando empleamos células de cáncer humanas.

Para determinar si la causa de estas diferencias en activación podría originarse en las diferencias en las propiedades biofísicas de las células tumorales (diana), analizamos el citoesqueleto de actina, y “palpamos” la superficie celular usando un microscopio de fuerza atómica (AFM); las células que **sobreexpresaban MRTF** tenían una mayor polimerización de actina y eran más **rígidas**.

El reto más complejo de esta investigación fue ir más allá de la correlación, y desarrollar las técnicas para confirmar si se trataba de un mecanismo biofísico a través de cambios en el citoesqueleto de actina, y el subsecuente cambio en la rigidez celular, y no una simple modificación de proteínas inmunomoduladoras en la superficie de las células del cáncer. Para ello, desarrollamos métodos que nos permitieron determinar que una vez que las células que sobreexpresaban MRTF carecían de citoesqueleto o tenían una menor proporción de actina polimerizada, perdían su capacidad de estimular mejor la activación de los linfocitos, tanto CTL como NK, de ratón y humanas.

Por último, en nuestro estudio también evaluamos si este mecanismo de vigilancia inmune basado en las propiedades mecánicas de las células del cáncer, o mecano-vigilancia (*mechanosurveillance*), podría tener relevancia en el contexto de las inmunoterapias usadas hoy en día.

Nuestros estudios en ratones y el análisis bioinformático de muestras de pacientes mostraron claros indicios de que el aumento de rigidez en las células del cáncer mediado por MRTF puede favorecer la efectividad de los tratamientos inhibidores de puntos de control inmunitario (*immune checkpoint blockade, ICB*).

En conclusión...

Nuestros datos demuestran que las células de cáncer, al tiempo en el que cambian sus propiedades biofísicas para facilitar la metástasis, se hacen más vulnerables a la vigilancia inmune. Concretamente, al aumentar su rigidez para poder extenderse en el nicho metastático, hacen que el “apretón de manos” de los linfocitos citotóxicos sea más fuerte y éstos se activen más.

Hasta ahora no se conocía esta dimensión biofísica de la vigilancia inmune y la vulnerabilidad de las células metastáticas asociada a la misma. Nuestro estudio indica que analizar el perfil mecánico de los tumores podría ser muy relevante a la hora de identificar qué pacientes podrían beneficiarse de las inmunoterapias basadas en linfocitos citotóxicos. Asimismo, encontrar estrategias terapéuticas que modifiquen las propiedades biofísicas de las células del cáncer podría aumentar la efectividad de los tratamientos oncológicos. Nuestros estudios, además, potencialmente podrían extenderse a otras alteraciones patológicas en las que las células modifican su morfología, como células infectadas o senescentes.

Referencias:

1. Dustin ML and Long EO. 2010. Cytotoxic immunological synapses. *Immunol. Rev.* 235:24-34.
2. Huse M. 2017. Mechanical forces in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 17:679-690.
3. Tello-Lafoz M, Srpan K, Sanchez EE, Hu J, Remsik J, Romin Y, Calo A, Hoen D, Bhanot U, Morris L, Boire A, Hsu KC, Massagué J, Huse M and Er EE. 2021. Cytotoxic lymphocytes target characteristic biophysical vulnerabilities in cancer. *Immunity.* 11;54:1037-1054.
4. Figura “created with <https://biorender.com/>”

Conflictos de interés

El autor de este artículo ha participado en el estudio descrito y es coautor del artículo original.

Sobre el autor

María Tello Lafoz realizó su tesis doctoral en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) en Madrid. Actualmente es investigadora en Memorial Sloan Kettering Cancer Center en Nueva York, y se dedica a estudiar la relevancia de la mecanobiología en la inmunología tumoral. De cara al futuro, planea extender sus investigaciones en el área de la mecanobiología al estudio de enfermedades asociadas al envejecimiento.

✉ tellolam@mskcc.org

🐦 [@MariaTelloLafoz](https://twitter.com/MariaTelloLafoz)

🌐 [Maria Tello Lafoz](https://www.linkedin.com/in/MariaTelloLafoz)

ECUSA News&Views Editors-in-Chief:

Antonio Cembellin Prieto, B.S.

Fernando de Miguel, Ph.D

Copyright © 2021 Españoles científicos en Estados Unidos (ECUSA) News&Views