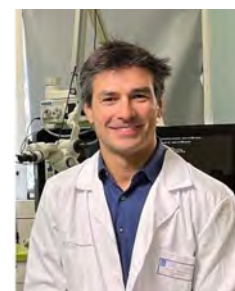


SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Reprogramación de macrófagos para el tratamiento del cáncer

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202505



Fernando Torres Andón

Investigador Miguel Servet. Grupo de Investigación de Oncología, Fundación Pública Galega de Investigación Biomédica (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

ORCID: 0000-0001-9235-1278. Email: fernando.torres.andon@sergas.es

Biografía

Fernando Torres Andón es investigador Miguel Servet en el Grupo de Investigación de Oncología de la Fundación Pública Galega de Investigación Biomédica (INIBIC) y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) (A Coruña, España). Trabaja en el desarrollo y evaluación de nuevas inmunoterapias antitumorales, focalizado en el estudio del papel de los macrófagos asociados a tumores (TAMs) en la resistencia a terapias actuales y nuevas estrategias terapéuticas para su reprogramación. Es licenciado en Farmacia por la USC y realizó su Tesis Doctoral, "Evaluación de nuevos compuestos como potenciales agentes antileucémicos", en la ULPGC. Realizó un postdoc en Nanotoxicología Molecular en el "Karolinska Institutet" estudiando las interacciones entre nanomateriales y el sistema inmune innato. Trabajó en el "Istituto Clinico Humanitas" y en la USC utilizando combinaciones de agonistas de receptores "toll-like", libres o mediante nanoestructuras, para mejorar su liberación hacia TAMs y estimular su actividad antitumoral en tumores sólidos.

Resumen

Los macrófagos asociados a tumores (TAMs) son responsables de la ineficacia de las terapias antitumorales convencionales, y su infiltración se ha asociado con un mal pronóstico de la enfermedad. La reprogramación de TAMs en macrófagos antitumorales es capaz de organizar una respuesta inmune innata y adaptativa eficaz contra el tumor.

Summary

Tumor-associated macrophages (TAMs) are responsible for the ineffectiveness of conventional antitumor therapies, and their infiltration has been associated with a poor prognosis of the disease. Reprogramming TAMs into antitumor macrophages is capable of organizing an effective innate and adaptive immune response against solid tumors.

La mayoría de los tumores sólidos se desarrollan en un microambiente de inflamación e inmunosupresión crónicas que favorecen su progresión. Esta inmunosupresión imposibilita que nuestro sistema inmune luche contra las células tumorales. Los tratamientos convencionales incluyen quimioterapia y/o radioterapia, que pueden ser combinadas con terapias dirigidas o inmunoterapia (ICI, "inhibidores de punto de control"). Los quimioterápicos y radioterapia tradicionales presentan resistencias y toxicidad elevadas. Las terapias dirigidas no funcionan si el tumor no expresa la molécula diana, y cuando son activas presentan una respuesta muy limitada en el tiempo, debido a la heterogeneidad tumoral e inmunosupresión. El uso de anticuerpos inhibidores de punto de control, ha demostrado resultados excelentes en algunos pacientes con melanoma o cáncer de pulmón (<50%), mientras otros desarrollan inmunotoxicidad o no responden debido a la inmunosupresión. Por lo tanto, existe una clara necesidad clínica insatisfecha y urgen nuevas estrategias terapéuticas.

Los mecanismos de resistencia a las terapias antitumorales dependen de la célula tumoral, pero también del microambiente (TME) en el que se encuentra¹. El TME de la mayoría de los tumores sólidos presenta una gran infiltración de macrófagos asociados a tumores (TAMs), que se ha relacionado con mal pronóstico de la enfermedad y resistencia a las terapias actuales²⁻³. En la médula ósea, mediante el proceso de hematopoyesis, se originan monocitos que entran en circulación, pasan al torrente sanguíneo y luego son reclutados hacia los tejidos, donde se diferencian a macrófagos⁴.

En pacientes con cáncer, son frecuentes las alteraciones en la hematopoyesis, aumentando la producción de monocitos que son reclutados por el tumor sólido e influenciados por el TME, diferenciándose a macrófagos (TAMs) con un fenotipo y actividad fuertemente inmunosupresora⁴. Los macrófagos son células con una gran plasticidad, presentando un amplio espectro de fenotipos con distintas propiedades y funciones⁵. En la polarización de los macrófagos, se han definido dos extremos teóricos: los macrófagos con un fenotipo M1 (activación clásica, pro-inflamatoria/anti-tumoral) y con fenotipo M2 (activación alternativa, anti-inflamatoria/pro-tumoral)⁶⁻⁷. Los macrófagos M1 prototípicos son activados por lipopolisacáridos (LPS) y citoquinas pro-inflamatorias (IFN- γ). Estos macrófagos M1 son capaces de neutralizar infecciones bacterianas y producir citoquinas pro-inflamatorias (ej. TNF- α , IL-1 β , o IL-12), eliminan células tumorales, inhiben la angiogénesis, y promueven respuestas inmunes adaptativas. Por el contrario, los macrófagos M2 prototípicos son inducidos por las citoquinas anti-inflamatorias IL-4 e IL-13. Suprimen las respuestas inmunes Th1, participan en la reparación de tejidos dañados, y promueven la progresión tumoral y la neo-angiogénesis. Una activación descontrolada y prolongada producida por macrófagos pro-inflamatorios podría representar un riesgo para el cuerpo; para contrarrestar esta peligrosa situación estas células presentan una habilidad innata de transformarse hacia un fenotipo M2. Aunque en varios cánceres se han observado una gran diversidad de fenotipos, dependiendo del tipo de tumor y su localización (ej. periferia o centro del tumor), especialmente en estadios avanzados, los macrófagos adquieren principalmente propiedades de su fenotipo M2.

Numerosos estudios demuestran que los TAMs, con una polarización predominantemente M2, promueven la progresión tumoral: aumentan la supervivencia de células cancerosas y su proliferación, diseminación, metástasis y angiogénesis; liberan proteasas que remodelan la matriz extracelular y crean un microambiente inmunosupresor que limita las funciones citotóxicas de los linfocitos T⁸. Por todas estas razones, los TAMs se han revelado como dianas prometedoras en oncología y se han realizado trabajos importantes dedicados a la eliminación de TAMs en tumores sólidos para reducir su contribución maligna; y otros estudios han focalizado sus esfuerzos en la prevención de su reclutamiento hacia el tumor mediante la intervención de determinadas vías de señalización.

Sin embargo, las investigaciones más recientes se focalizan en la utilización de los TAMs, aprovechando su localización en el centro del tumor, como armas para luchar contra el cáncer^{2,8}. La reprogramación, o re-educación, de TAMs consiste en la conversión de las propiedades inmunosupresoras y protumorales de los macrófagos (M2) en células citotóxicas efectoras, inmunoestimulantes y antitumorales (M1). Trabajamos para conseguir su reprogramación efectiva y sostenida en el tiempo, reactivando las respuestas inmunes innatas y adaptativas para luchar y eliminar completamente el cáncer a nivel local y sistémico en el paciente; sin provocar indeseables efectos inmunotóxicos en órganos principales (ej. pulmón, hígado, corazón, riñón). En la actualidad, están en marcha numerosas investigaciones preclínicas in vitro e in vivo en esta línea; mientras, un

creciente número de ensayos clínicos en fases tempranas estudian la manipulación terapéutica de los macrófagos. Además, otros estudios focalizados en otras estrategias terapéuticas también evalúan la afectación sobre el TME, y en particular en TAMs⁹. En nuestro grupo de investigación hacemos estudios preclínicos y clínicos, y esperamos en un futuro cercano conseguir que la reprogramación de macrófagos sea capaz, por sí sola, o en combinación con otras terapias de proporcionar nuevas soluciones para aumentar la supervivencia y mejorar la vida de los pacientes con cáncer.

Bibliografía

1. Hoda, S.A., Hoda, R.S.: The Song of the Cell: An Exploration of Medicine and the New Human. *American Journal of Clinical Pathology*. 159, 306 (2023). <https://doi.org/10.1093/ajcp/ajac157>
2. Allavena, P., Anfray, C., Ummarino, A., Andón, F.T.: Therapeutic Manipulation of Tumor-associated Macrophages: Facts and Hopes from a Clinical and Translational Perspective. *Clinical Cancer Research*. 27, 3291-3297 (2021). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1679>
3. Anfray, C., Ummarino, A., Andón, F.T., Allavena, P.: Current Strategies to Target Tumor-Associated-Macrophages to Improve Anti-Tumor Immune Responses. *Cells*. 9, 46 (2019). <https://doi.org/10.3390/cells9010046>
4. Gordon, S., Plüddemann, A.: The Mononuclear Phagocytic System. Generation of Diversity. *Front. Immunol.* 10, 1893 (2019). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01893>
5. Locati, M., Curtale, G., Mantovani, A.: Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 15, 123-147 (2020). <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>
6. Sica, A., Mantovani, A.: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 122, 787-795 (2012). <https://doi.org/10.1172/JCI59643>
7. Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P., Sica, A.: Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends in Immunology*. 23, 549-555 (2002). [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02302-5)
8. Mantovani, A., Allavena, P., Marchesi, F., Garlanda, C.: Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 21, 799-820 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00520-5>
9. Na, Y.R., Kim, S.W., Seok, S.H.: A new era of macrophage-based cell therapy. *Exp Mol Med.* 55, 1945-1954 (2023). <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01068-z>
10. Created in BioRender. Torres Andon, F. (2025) <https://BioRender.com/ypuhlcz>

Fenotipo M1 Antitumoral

Fenotipo M2 Protumoral

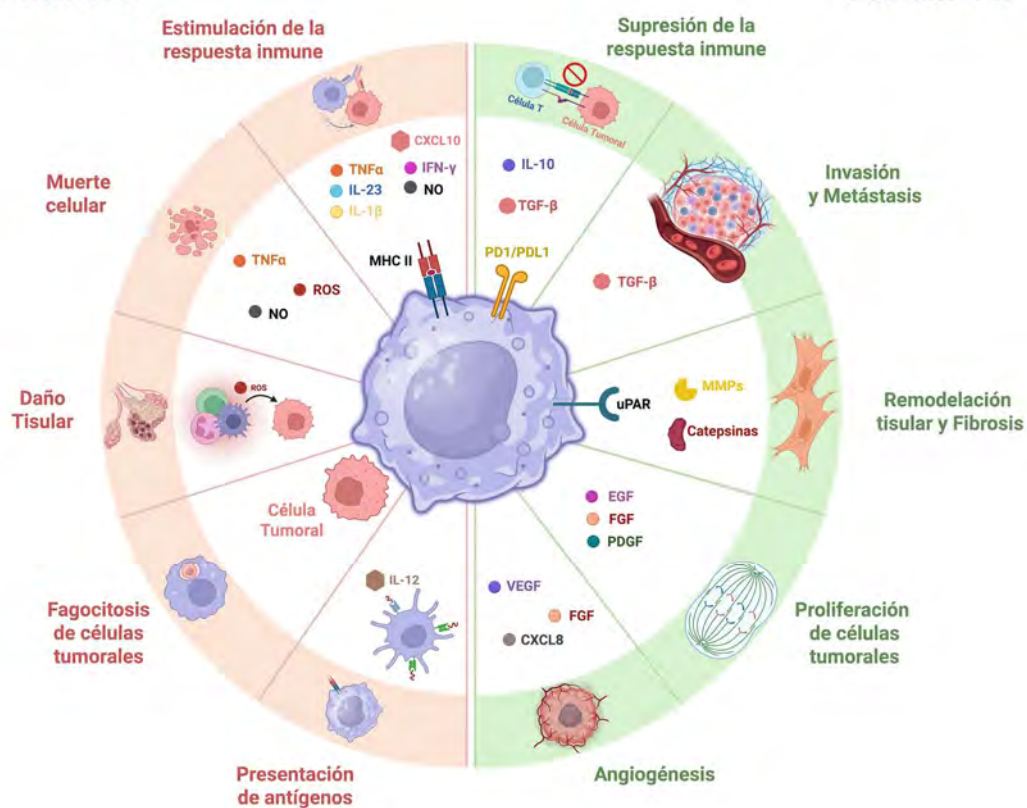


Figura 1. Fenotipos y funciones de macrófagos en tumores sólidos¹⁰.