

Macrófagos: viejos conocidos con nueva vestimenta

Oscar Reyes¹, Diana Flammineis², Andrea Cachut², María Chavez², Alejandra Almeida³.

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.07>

Resumen:

Los macrófagos son un grupo de células muy dinámico en el organismo que actúan contra los procesos infecciosos, remueven detritos celulares y cuerpos extraños. En carcinogénesis, cambian su fenotipo ayudando a los tumores en distintas fases, tales como angiogénesis, invasión y metástasis, por lo que este subtipo se ha denominado macrófagos asociados a tumor (TAM). En la última década ha habido muchos avances en investigación por su potencial en inmunoterapia contra el cáncer. En un escenario clínico global de aumento de la incidencia de cáncer de piel, en este trabajo se describen las características de este grupo celular, su significado, pronóstico y se hace una pequeña revisión de terapias anti TAM.

Palabras clave: Macrófagos, células, fagocitosis, inmunidad, procesos infecciosos.

Macrophages: old acquaintances with new clothes

Summary

Macrophages are a very dynamic group of cells in the organism that act fighting infections, removing cellular debris and foreign bodies. Sometimes they change their phenotype to help tumors in different phases of carcinogenesis such as, angiogenesis, invasion and metastasis, this type of macrophages are known as tumor associated macrophages TAMs. In the last decade there has been an enormous research in TAMs, regarding its presence and potential for immunotherapies. In a clinical scenario of global increasing of skin tumors, we herein are giving highlights of this cellular group, its prognostic significance and a brief review on antiTAM therapies.

Key words: Macrophages, cells, phagocytosis, immunity, infectious processes.

1. Coordinador Consulta de Inmunosuprimidos, Servicio de Dermatología, Instituto de Biomedicina."Dr. Jacinto Convit"
2. Residente de postgrado de Dermatología, Instituto de Biomedicina."Dr. Jacinto Convit"
3. Adjunto, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor para correspondencia:
Oscar Reyes.
E-mail: oreyesjaimes@yahoo.com

Recibido: 13-03-2024
Aceptado: 26-05-2024

Introducción

Los macrófagos se describieron por primera vez en 1884 por Elie Metchnikoff, microbiólogo ruso quien formuló la teoría fagocitosa de la inmunidad, la cual explicaría la capacidad que tiene el cuerpo humano para resistir y vencer las enfermedades infecciosas.

Los macrófagos son células blancas de la sangre que actúan como vigilantes de nuestro cuerpo fagocitando y digiriendo cuerpos extraños, células malignas y detritos celulares en un proceso llamado fagocitosis. Aparte de fagocitosis son poderosas células efectoras del sistema inmunológico innato adoptando diferentes programas funcionales en respuesta a las señales de su microambiente¹.

Y en su función de células presentadoras de antígeno ayudan a iniciar mecanismos de defensa específica de inmunidad adaptativa, reclutando otras células inmunes como los linfocitos.

Los macrófagos son un componente importante de la inmunidad innata contra tumores y son atraídos por quimiocinas secretadas localmente.

Esta acción contra los tumores la ejercen por citotoxicidad directa y secretando citoquinas para reclutar células inmunes secundarias y presentando antígenos a las células T².

Existe evidencia sustancial planteando que los macrófagos en el contexto de microambiente tumoral, en vez de ser tumorocidas, adoptan un fenotipo pro-tumoral *in vivo*, tanto en el sitio primario como en el metastásico, por la presencia de factores de crecimiento en el microambiente tumoral (TME), y por interacciones entre las células. En consecuencia, existe una dualidad en la función de los macrófagos en los tumores².

Los macrófagos son una de las células pleiotrópicas más estudiadas del sistema inmune. Están involucrados en casi todos los procesos biológicos en el organismo; además de su papel en la respuesta inmune a los patógenos, intervienen en el desarrollo del cerebro, huesos, corazón y sistema vascular³.

En 1975 Gunther desarrolló el test de movilidad de macrófagos a través de electroforesis para el diagnóstico de enfermedades malignas ginecológicas⁴.

Basados en su heterogenicidad fenotípica, morfológica y funcional los macrófagos se categorizan de una forma práctica en 2 subtipos:

M1: Los cuales tienen un papel crucial en inmunidad antitumor, median procesos proinflamatorios y también son importantes en defensa directa contra patógenos.

M2: Con funciones protumor. Promueven crecimiento tumoral y metástasis. También actúan en resolución de la inflamación y reparación de tejidos dañados.

Las células tumorales secretan quimiocinas y factores de crecimiento para atraer a los macrófagos y transformarlos en el tipo M2 protumorigénico⁵.

Los fenotipos de macrófagos son mucho más diversos, superpuestos entre sí en términos de expresión y función génica, revelando que estos muchos estados híbridos forman un *continuum* de estados de activación que dependen del microambiente⁶.

Macrófagos M1

Los macrófagos polarizados M1 también conocidos como macrófagos clásicamente activados, se activan por la citoquina interferón gamma (IFN γ) y están involucrados en respuesta tipo Th1 contra infecciones.

Los macrófagos M1 producen moléculas proinflamatorias incluyendo TNF alfa e interleukinas IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23.

Estos macrófagos son cruciales para la protección del hospedero contra virus y bacterias intracelulares durante infecciones agudas o presencia de tumores. Ellos producen agentes microbicidas y tumorocidas tales como, óxido nítrico (NO) o especies reactivas de oxígeno (ROS).

El IFN γ , lipopolisacárido (LPS) y el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) inducen la polarización de los macrófagos al tipo M1.

Aunque los macrófagos producen IFN γ , los linfocitos Th1 son la fuente principal de IFN γ en el organismo.

LPS promueve la activación clásica macrófagica vía receptores toll-like (TLR)⁴.

Macrófagos M2.

Los macrófagos polarizados M2 también conocidos como macrófagos activados alternativamente, son importantes en reparación de tejidos.

Los macrófagos M2 se dividen además en subtipos M2a, M2b, M2c, y M2d basados en cambios transcripcionales y estímulos aplicados.

Esta subpoblación se caracteriza por niveles elevados de IL-10 y bajos niveles de IL-12 y una de sus firmas es la generación de arginasa 1 (Arg-1). Altos niveles de Arg-1 depletan la arginina lo que compromete la proliferación de células T y la producción de IFN gamma.

La polarización M2 es estimulada por IL-4, e IL-13 y está relacionada a respuestas inmunes tipo Th2. (Figura1). (Modificado de Lee K Y⁷).

Macrófagos asociados a tumor (TAMs)

Ciertos macrófagos de fenotipos ambiguos, tales como los macrófagos asociados a tumor (TAMs) se parecen mucho a los macrófagos polarizados M2, son activados por tumores y a su vez estimulan a las células tumorales durante la carcinogénesis.

Los TAMs como células inmunes prominentes en los tumores, orquestan varios factores en el microambiente tumoral (TME).

Ellos juegan un papel importante conectando inflamación con cáncer, promoviendo proliferación, invasión y metástasis de células tumorales estimulando la angiogénesis tumoral e inhibiendo la respuesta inmune antitumoral mediada por células T.

Los TAMs producen niveles elevados de citoquinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF-beta. Y bajos niveles de citoquinas inflamatorias como IL-12 IL-1 IL-6⁷.

Los macrófagos asociados a tumor (TAMs) se forman de los monocitos circulantes en el torrente sanguíneo e intervienen en invasión, supresión de la inmunidad adaptativa y metástasis.

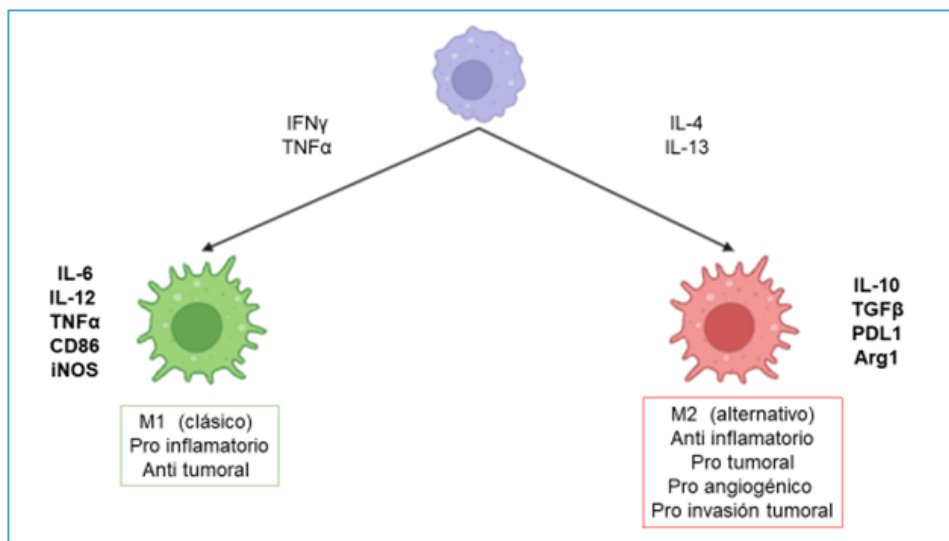


Figura 1. Polarización de los macrófagos. Los M1 se activan por la citoquina IFN gamma y producen moléculas proinflamatorias como TNFalfa, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Los M2 generan altos niveles de Arginasa1 (Arg-1) lo cual depleta la arginina provocando inmunosupresión. La polarización M2 es estimulada por IL-4 e IL-13 y está relacionada con respuesta inmunes tipo Th2. Los TAMs tienen características de macrófago trófico tipo M2, ellos producen niveles elevados de citoquinas inmunosupresoras IL-10 y TGFbeta y al igual que las células de melanoma expresan niveles elevados de PD-L1.

Ellos se acumulan en el borde invasivo tumoral, en la masa central tumoral, regiones hipóxicas/necróticas y áreas perivasculares.

Los TAMs tienen características de macrófago trófico M2 lo que significa que pueden remodelar la matriz extracelular y suprimir el sistema inmune. Producen catepsinas y metaloproteasas MMP 2 y 9 que descomponen el colágeno tipo IV el cual es el elemento básico de la membrana basal lo que permite y promueve la invasión. Adicionalmente regulan la angiogénesis y están asociados con la densidad de la microvasculatura que rodea al tumor.

Macrófagos en melanomas cutáneos

Está reportada la presencia de macrófagos en melanoma cutáneo uveal y sinonasal. En el caso de lesiones cutáneas, están predominantemente localizados en el foco primario y en menor cantidad en el foco metastásico.

Un número elevado de macrófagos dentro de un melanoma está asociado con pobre pronóstico.

Las células de melanoma son capaces de producir muchos factores que modulan la actividad de las células de la respuesta inmune.

Los más notables son GM-CSF, CCL2, IL-8, TGF beta, IL-1, IL-6, IL-10 de los cuales los de mayor impacto en los macrófagos son: GM-CSF y CCL2. GM-CSF inhibe el efecto citotóxico de los macrófagos. La producción de CCL2 por las células de melanoma y el reclutamiento asociado de TAMs, resulta en aumento de la angiogénesis y están asociados a enfermedad más avanzada. Además, la combinación de factores producida por los macrófagos asociados a melanoma, inducen la actividad del derivado supresor mielóide el cual adicionalmente suprime la respuesta del sistema inmune.

Es interesante señalar que dentro de los TAMs similar a las células de melanoma, hay una alta expresión de PD-L1 que ayuda a los TAMs y a los linfocitos reguladores a formar un microambiente inmunosupresivo³.

Por esta razón pueden servir como un biomarcador para identificar pacientes que se pueden beneficiar de terapias contra el eje PD1: PD-L1.

El PD-L1 puede estar sobreexpresado en varias malignidades donde puede atenuar la respuesta inmune del hospedador contra las células tumorales y ha sido asociado con un peor pronóstico.

El PD-L1 es el ligando de la proteína de muerte celular programada PD-1 el cual actúa como un factor co-inhibitorio en la respuesta inmune; su receptor PD-1 se encuentra en las células inmunes en donde su enlace con PD-L1 puede reducir la proliferación de células PD1 positivas⁸.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte celular programada PD1 tales como Nivolumab y Pembrolizumab ha demostrado beneficio terapéutico en cáncer de vejiga, gástrico, de cabeza y cuello, células de Merkel, pulmón, ovario, células renales y cáncer de mama triple negativo. Basados en las tasas de respuesta observadas en ensayos clínicos, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab y nivolumab para el tratamiento de carcinoma espinocelular (CEC) de cabeza y cuello recurrente o metastásico⁹.

Estas terapias se están explorando ampliamente en tumores de cabeza y cuello.

En un trabajo sobre CEC de lengua, los autores demuestran que los TAMs CD68+ contribuyeron con un 14 a 32% de la expresión de PD-L1 dentro del microambiente tumoral TME.

IFN gamma, expresión de proteína Mmc clase II, carga neoantigénica tumoral, densidad de CD8+ y la colocalización de PD-L1 y CD8+ en el margen invasor han sido investigados como biomarcadores predictivos para la respuesta al bloqueo de PD-1: PD-L1.

Otro estudio de cáncer cutáneo no melanoma (NMSC) de cabeza y cuello sobre la distribución de macrófagos y células T, revela que el frente de invasión tuvo la mayor infiltración por linfocitos TCD8+ y por macrófagos CD68+ comparados con el estroma y el epitelio¹⁰.

Este hallazgo es importante ya que se presume que el frente tumoral contiene un fenotipo celular más agresivo conocido como células líderes las cuales promueven la invasión tisular y facilitan el camino para la diseminación de las células malignas.

Los macrófagos son conocidos por su plasticidad y son parte del microambiente tumoral en muchos cánceres. Su capacidad para cambiar entre un estado M1 polarizado antitumoral en el cual pueden promover inmunidad antitumoral y eliminar patógenos y un estado M2 el cual apoya angiogénesis y progresión tumoral, los hacen altamente atractivos para su investigación como blanco terapéutico.

Además, como los M2 están asociados con expresión aumentada de PD-L1 en tumores sólidos, podrían servir como un marcador pronóstico para tratamiento inmune de puntos de control¹⁰.

Los macrófagos asociados a tumor (TAMs) son una población celular muy compleja que contribuye al carácter maligno de tumores sólidos. La heterogeneidad y características específicas de los TAMs en los tumores colocan la piedra fundacional para el desarrollo de métodos de tratamiento personalizado, como terapias anti angiogénesis, inhibición del reclutamiento de TAMs y reprogramación de los mismos.

Vale la pena señalar que el desarrollo de nanopartículas se está haciendo cada vez más popular y que estos nanosistemas pueden ser usados como transporte de drogas antineoplásicas.

En los tumores sólidos, las células tumorales están engastadas profundamente en los tejidos, lo cual generalmente disminuye los efectos terapéuticos de las drogas; la nanomedicina mejora la estabilidad y la localización de drogas anticancerígenas y disminuye la toxicidad de las mismas en tejidos sanos. Después de fagocitar las nanopartículas, los TAMs las distribuyen por todo el tumor, incluyendo la región hipóxica, lo que mejora la permeabilidad de nanopartículas cargadas de drogas en los tejidos. Esta es un área muy prometedora en terapia anticáncer^{5,11}.

La información obtenida de ensayos preclínicos y clínicos actuales sugieren que las terapias anti-TAM deberían ser usadas acompañadas de quimioterapia convencional para suprimir la progresión tumoral y regular el microambiente tumoral (TME) para de esa forma lograr efectos clínicos más pronunciados en los pacientes¹².

La resistencia a la inmunoterapia representa uno de los principales desafíos en oncología médica y es el objeto de muchos estudios preclínicos y ensayos clínicos enfocados en pacientes con resistencia

a los inhibidores de puntos de control. La mayoría de los estudios recomiendan la implementación de tratamientos combinados dirigidos contra varios blancos inmunes y no inmunes antes o una vez documentada la resistencia. Estas combinaciones aparentemente tienen mayor actividad desde el tratamiento inicial como es el caso de drogas antiangiogénicas para el carcinoma de células renales, anti CTLA-4 para melanoma y quimioterapia para el carcinoma de pulmón no de células pequeñas (NSCLC)¹³.

Terapias dirigidas contra los macrófagos para tratar el cáncer es un área joven y de rápido crecimiento en investigación y tratamiento. Pero a pesar del gran interés despertado en esta área aún no se ha logrado llegar a un enfoque terapéutico óptimo. La razón es porque los macrófagos asociados a tumor representan una población heterogénea y su papel en el tumor es muy variable.

La otra dificultad que surge es con el TME el cual es un tejido muy dinámico que contiene varias células inmunes y factores externos que influyen en la progresión del tumor, polarización de los macrófagos y respuesta a las terapias.

Existe evidencia de que terapias antiTAMs podrían aumentar la eficacia de terapias convencionales e inmunoterapias.

En varios estudios recientes se demostró que, depletando los macrófagos con el uso de antagonistas CCL2/CCR2 mejora la eficacia de anticuerpos anti PD-L1 y posiblemente otros puntos de control inmunológicos.

El uso de CAR.M abrió una vía completamente nueva de terapias macrofágicas adoptivas las cuales pueden traer nuevos desarrollos en el tratamiento del cáncer¹⁴. Hay un gran potencial en la biología de los macrófagos para mejorar los tratamientos en oncología médica. Estrategias terapéuticas centradas en los macrófagos tienen el potencial de complementar y hacer sinergismo con las herramientas disponibles en el armamentario oncológico¹⁵.

Además, si los antagonistas de los TAMs se están usando para superar la resistencia a inmunoterapia, entonces es necesario desarrollar nueva data que correlacione la infiltración macrofágica y su fenotipo con los resultados terapéuticos para una mejor selección de los pacientes, por lo que su inclusión en el reporte patológico de tumores debería ser de forma rutinaria¹⁶.

Conclusiones

Los macrófagos son conocidos tradicionalmente por su actividad fagocítica contra patógenos, cuerpos extraños y detritos celulares. De acuerdo a conocimientos recientes sobre su heterogenicidad morfológica, fenotípica y funcional se clasifican actualmente en dos subtipos: M1 macrófagos activados, los cuales median procesos inflamatorios con actividad microbicida y antitumoral y M2, macrófagos alternativamente activados, los cuales promueven crecimiento tumoral y metástasis. Se ha demostrado también que los macrófagos asociados a tumor TAMs, forman parte importante del microambiente tumoral conjuntamente con células de la médula ósea y células del estroma, las cuales actúan en el escape inmune de tumores.

Ya que su presencia en el estroma peritumoral está asociada a mal pronóstico, ésta debería ser señalada en el reporte histológico de tumores malignos, lo que podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Los macrófagos fueron descritos en el siglo XIX por Metchnikoff como células inmunes con actividad fagocítica contra patógenos; este origen remoto, junto con los conocimientos actuales, hacen atractiva la afirmación de que los macrófagos son viejos conocidos, pero con nuevas funciones descritas en: invasión, angiogénesis y metástasis de tumores, por lo que son objeto de investigaciones en marcha como blanco terapéutico para aumentar el armamentario oncológico ●

Referencias

- 1 Wynn TA, Chacula A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496: 445-455.
- 2 Wang H, Zhang L, Yang L, *et al*. Targeting macrophage anti-tumor activity to suppress melanoma progression. *Oncotarget*. 2017;8:18486-18496.
- 3 Pieniasek M, Matkowski R, Donizy P. Macrophages in skin melanoma – the key element in melanogenesis. *Oncol Lett*. 2018;15:5399-5404.
- 4 Wang Q, Steger A, Mahner S, *et al*. The formation and therapeutic update of tumor associated macrophages in cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3310.
- 5 Kumari N, Choi SH. Tumor – associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoinmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;2-39.
- 6 Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:816460.
- 7 Lee KY M1 and M2 polarization of macrophages: a mini-review. *Med Biol Sci Eng* 2019;1:1-5.

- 8 Lenouvel D, González– Moles MA, Talbaoui A, *et al*. An update of knowledge on PD-L1 in head and neck cancers: Physiologic, prognostic and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 2020;26:511-526.
- 9 Mattox AK, Lee J, Westra WH, *et al*. PD-1 Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Derives Primarily from Functionally Anergic CD4+ TILs in the Presence of PD-L1+ TAMs. *Cancer Res*. 2018;77:6365-6374.
- 10 Frohwitter G, Kerta M, Vogl C, *et al*. Macrophage and T-Cell infiltration and topographic immune cell distribution in non – melanoma skin cancer of the head and neck. *Front Oncol*. 2022;12:809687.
- 11 Zhu S, Yi M, Wu Y, *et al*. Roles of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications on therapeutic strategies. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10:60.
- 12 Xiao L, Wang Q, Peng H. Tumor-associated macrophages: new insights on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1157291.
- 13 Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, *et al*. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug Resist Updat*. 2020;53:100718.
- 14 Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, *et al*. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21:799-820.
- 15 Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19:402-421.
- 16 Cendrowitz E, Sas Z, Bremer E, *et al*. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy. *Cancer (Basel)*. 2021;13:1946.