

Células asesinas naturales en la inmunoterapia contra el cáncer

Natural killer cells in cancer immunotherapy

Mibelys Santana García^{1*} <https://orcid.org/0009-0003-5877-7330>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Yenisey Triana Marrero¹ <http://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: mibelyssantana@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Múltiples líneas de investigación y tratamiento se encuentran abiertas actualmente, y una de ellas es la inmunoterapia como una poderosa opción contra múltiples neoplasias.

Objetivo: Caracterizar las células asesinas naturales y sus principales aplicaciones como terapia contra el cáncer.

Método: Se realizó una búsqueda actualizada en las plataformas y bases de datos de PubMed, Scielo y Elsevier. Para esto, se utilizaron 71 artículos, de los cuales 54 fueron en idioma inglés y 17 en español, a través de los descriptores de las ciencias de la salud.

Desarrollo: En los últimos años, el empleo de la inmunoterapia contra el cáncer, basada en células asesinas naturales, ha experimentado un crecimiento exponencial en el campo de la oncología y particularmente en el control de las hemopatías malignas y las

metástasis. Estas son capaces de redirigir o potenciar la actividad lítica de células efectoras inmunitarias linfoides citotóxicas hacia las células tumorales.

Conclusión: Los estudios recientes han demostrado la eficacia clínica de esta terapia en el tratamiento de varios tipos de cáncer.

Palabras clave: cáncer; neoplasias; inmunoterapia antitumoral; células NK; terapias CAR-NK; terapias contra los puntos de control inmunitario

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the biggest global public health problems. Multiple lines of research and treatment are currently underway, and one of them is immunotherapy, a powerful option against multiple neoplasias.

Objective: To characterize natural killer cells and their main applications as cancer therapy.

Method: An updated search was performed on the PubMed, SciELO, and Elsevier platforms and databases. For this, 71 articles were used: 54 in English and 17 in Spanish, using health sciences descriptors.

Development: In recent years, the use of cancer immunotherapy based on natural killer cells has grown exponentially in oncology, particularly in the control of malignant blood diseases and metastases. These cells can redirect or enhance the lytic activity of cytotoxic lymphoid immune effector cells against tumor cells.

Conclusion: Recent studies have demonstrated the clinical efficacy of this therapy in treating several types of cancer.

Keywords: cancer; neoplasias; antitumor immunotherapy; NK cells; CAR-NK therapies; immune checkpoint therapies.

Recibido: 03/06/2024

Aceptado: 16/09/2025

Introducción

Debido a su gran complejidad, el cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial, no solo por su alta mortalidad, sino también por la discapacidad que provoca.⁽¹⁾

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC, por sus siglas en inglés) estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma) y prevé que esta cifra aumentará en las próximas dos décadas hasta alcanzar los 27 millones.^(2,3)

Existen muchos tratamientos para el cáncer; aunque los convencionales (cirugía, radiación y quimioterapia) son efectivos y continúan siendo los más utilizados, su tasa de éxito está limitada por la toxicidad y la falta de especificidad para el tipo de tumor.⁽⁴⁾

A pesar de los cuantiosos recursos materiales, financieros y humanos que se dedican a la investigación del cáncer, este sigue siendo un problema de salud mundial, entre otros factores, debido a la compleja relación entre el sistema inmune (SI) del hospedero y las células neoplásicas.⁽⁵⁾

La participación del sistema inmunitario en el cáncer no fue considerado por décadas⁽⁶⁾; sin embargo, hoy se conoce que las células cancerígenas suprimen la respuesta inmunológica hacia ellas, mediante activación de vías reguladoras negativas, lo que impide el correcto funcionamiento del SI.⁽⁷⁾

En la actualidad, los vertiginosos avances tecnológicos de las dos últimas décadas y el desarrollo de modelos celulares y animales basados en herramientas de la ingeniería genética, permiten profundizar en la implicación del SI en la etiopatogenia del cáncer.⁽⁵⁾ Además, propician el diseño, la validación y la implementación de diversas estrategias de inmunoterapia.^(8, 9)

La inmunoterapia abarca una variedad de terapias que incluyen cualquier tratamiento que modula la respuesta inmune y mejora la respuesta inmunológica del paciente frente al tumor, a diferencia de los tratamientos convencionales, que tratan de afectar directamente al tumor.⁽¹⁰⁾

La inmunoterapia emergente basada en células asesinas naturales o NK (del inglés: *natural killer*) ha experimentado avances significativos. En la última década se han producido avances impresionantes en el campo de la terapia celular, con resultados prometedores en pacientes con neoplasias hematológicas.^(11, 12)

Por su parte, las células NK son fundamentales en el cáncer. Las experiencias clínicas más evidentes de esta acción antitumoral se basan en el efecto inmunológico mediado por las células NK en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidéntico en pacientes con leucemia mieloide aguda.⁽¹³⁾

La inmediatez de la respuesta citotóxica de las células NK, la posibilidad de expandirlas, manipularlas y combinarlas con otros esquemas de tratamiento, como la radioterapia o la quimioterapia, hacen de estas una poderosa herramienta terapéutica en desarrollo, con un perfil de seguridad muy alto.⁽¹⁴⁾

La inmunoterapia ha revolucionado la terapéutica del cáncer en los últimos años. Actualmente hay múltiples líneas de investigación y de tratamiento abiertas, entre ellas la inmunoterapia con células NK.

La presente revisión propone una actualización sobre la inmunoterapia contra el cáncer basada en células NK. Se fundamenta, principalmente, en los numerosos trabajos sobre la biología de estas células, la caracterización de su fenotipo, la comprensión del complejo sistema de receptores, que median sus capacidades secretoras, así como, su prometedor papel en la terapia antitumoral.

Esta revisión tiene como objetivo caracterizar las células NK y sus principales aplicaciones en las terapias contra el cáncer.

Métodos

Para la recopilación de la información, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica, principalmente de artículos, centrada en el cáncer y la inmunoterapia. Para ello, se hizo uso de las plataformas y bases de datos de PubMed, Google Académico, Scielo, Elsevier y de la página web de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). La búsqueda se centró en palabras clave como: cáncer, respuesta antitumoral, inmunoterapia, células asesinas naturales, CAR-NK y *checkpoints*. Se seleccionaron los artículos escritos en español e inglés, principalmente de los últimos cinco años.

Desarrollo

Células asesinas naturales

Las células NK son linfocitos granulares grandes que pertenecen a la inmunidad innata (*ILC* por sus siglas en inglés). Fueron descritas por primera vez en los años 70, como un tipo de linfocitos que era capaz de inducir una citotoxicidad espontánea, sin necesidad de sensibilización previa.^(15,16) Sin embargo, no solo se caracterizan por su capacidad lítica, sino que también pueden producir citocinas y quimiocinas en respuesta a diversos estímulos. Además, tienen actividad reguladora e intervienen en la homeostasis, la activación y la maduración de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. De este modo, también modulan la respuesta adaptativa.⁽¹⁷⁾

Las NK son fundamentales en la defensa temprana contra los patógenos invasores y en la inmunovigilancia contra los tumores malignos. Comprenden entre el 10 y el 15 % de los linfocitos circulantes. Se definen fenotípicamente por la expresión de la glicoproteína CD56 y la ausencia de CD3.⁽¹⁸⁾

Poseen una serie de receptores activadores e inhibidores que reconocen moléculas asociadas con el estrés celular y con el sistema principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I, por sus siglas en inglés).⁽¹⁹⁾

Origen y desarrollo

Las células NK se originan y maduran a partir de un precursor linfoide común a los linfocitos T y B en la médula ósea que expresa el marcador CD34 (20,21); posteriormente, migran a los órganos linfoides secundarios (amígdalas, ganglios linfáticos y bazo) donde pueden completar su maduración. Durante su desarrollo adquieren receptores propios de una célula precursora NK (IL-7R, CD45RA, CD10, CD117 y CD122); ya en estadios finales de su diferenciación, pierden el CD34 y expresan progresivamente receptores funcionales como: CD56, CD16, NKp30, NKG2D, CD94/NKG2A. La expresión diferencial de estos y otros receptores NK permite definir etapas de su desarrollo y distintas subpoblaciones con diferente capacidad funcional, con perfiles predominantemente inmunorreguladores o citotóxicos. (22, 23)

Las células NK ejercen sus funciones citotóxicas a través de varios mecanismos de destrucción celular: 1) liberación de gránulos líticos como las perforinas y las granzimas que conducen a la lisis tumoral, 2) participación del ligando FAS o ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (*TRAIL*, siglas en inglés), 3) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediado por la unión del CD16 a la fracción cristalizable (Fc) de la IgG en la célula tumoral opzonizada. (24,25)

Fenotipo y funciones

Las células NK se identifican como linfocitos CD3⁻ CD56⁺ y según la intensidad de la expresión de CD56, se distinguen dos subpoblaciones claramente definidas, CD56^{bright} y CD56^{dim}. Las células NK CD56^{bright} representan alrededor de un 10 % del total de las células NK en sangre periférica, presentan un perfil inmunorregulador, con una alta producción de quimiocinas y citocinas como: interferón gamma (IFN-γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα, por sus siglas del inglés), IL-10 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, siglas en inglés). (19,26)

El 90 % de las células NK circulantes en sangre periférica, son células que presentan una expresión moderada de CD56 (CD56^{dim}) y alta expresión de CD16. ⁽²⁷⁾ Estas tienen un perfil más citotóxico, se ha postulado que representan un estadio más maduro que las CD56^{bright} en el desarrollo de las células NK, presentan una alta expresión de la molécula CD16 que interviene en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, (ADCC del inglés, *antibody dependent cell cytotoxicity*).

Las células CD56^{dim}, a diferencia de las CD56^{bright}, se caracterizan por presentar una elevada densidad de receptores KIR (del inglés “*killer-cell immunoglobulin-like receptor*”) y baja de receptores NKG2, lo que implica el tipo de células tumorales que van a eliminar, así como las propiedades aloreactivas de las CD56^{dim}. ⁽²¹⁾

El 10 % restante está conformado por una población de células NK que tienen mayor expresión de CD56 (CD56^{bright}) y menor o nula de CD16 que constituyen la población mayoritaria en tejidos linfoides secundarios y en zonas de inflamación donde secretan gran cantidad de citocinas inmunorreguladoras que favorecen el desarrollo de la respuesta inmune. ^(21, 28)

El marcador CD57, representa un marcador de maduración terminal. Las células inmaduras CD56^{bright} se diferencian en CD56^{dim} CD57⁺ y luego en células CD56^{dim} CD57⁺ CD16⁺. Esta última subpoblación se considera terminalmente diferenciada, por lo que la adquisición de CD57 por parte de las células CD56^{dim} refleja una progresión hacia la maduración de estas células, altamente citotóxicas, postulando a las células CD57⁺ como células NK de larga vida. ^(29,30,31)

Las funciones de las células NK están reguladas por una compleja serie de receptores capaces de emitir señales inhibitoras o activadoras, de modo que, si las señales de activación prevalecen, las células NK ejercen citotoxicidad mediante gránulos de perforinas y granzimas. Además de secretar citocinas al interactuar con las células diana. ^(23, 32)

Receptores de inhibición

Las células NK son capaces de reconocer moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) del antígeno leucocitario humano (HLA, siglas en inglés): HLA-A, HLA-B y HLA-C, mediante los receptores de la familia KIR, independientemente del tipo de péptido presentado en la molécula del MHC-I. La interacción KIR/MHC-I provoca una señal inhibitoria a la célula NK a través de los motivos ITIM, (del inglés *intracellular tyrosine-based inhibitory motifs*) presentes en sus receptores. ⁽³³⁾

Otra familia de receptores inhibidores, estructuralmente distintos de los KIR, es la de los CD94/NKG2A, que también reconocen moléculas del MHC de clase I, como HLA-E. La interacción entre NKG2A y HLA-E, como en el caso anterior, envía señales inhibitorias a la célula NK y evita la activación de su mecanismo citotóxico. ⁽³⁴⁾

Receptores de activación

Las células NK expresan en su superficie tanto receptores activadores: KIR2DS, KIR3DS, NKG2C, NKG2E/H y NKG2F; como receptores citotóxicos: NKp30, Nkp44, NKp46, Nkp80, DNAM-1 y 2B414. Estos también se caracterizan por presentar vías intracelulares de tirosina que transmiten la señal activadora a la célula mediante motivos ITAM (del inglés, *intracellular immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*). ⁽³²⁾

Al entrar en contacto con la célula diana, las células NK reciben un conjunto de señales de activación e inhibición mediante los receptores mencionados anteriormente y, si el umbral de activación alcanzado supera al de inhibición, las células NK ejercerán el mecanismo citotóxico. ⁽¹⁶⁾

En la tabla 1 se presenta un resumen de los principales receptores de las células NK. ⁽³²⁻³⁴⁾

Tabla 1. Resumen de los principales receptores de las células NK

FUNCIÓN	RECEPTOR	LIGANDO
INHIBIDORES	KIR2 DL1	HLA C2
	KIR2 DL2/KIR2 DL3	HLA C3
	KIR3DL1	HLA Bw4
	KIR3DL2	HLA -A3, -A11
	CD94/NKG2A	HLA-E
ACTIVADORES	KIR2DS1	HLA-C2
	KIR2DS2	HLA-C1
	NKG2D	MIC/A, MIC/B, ULBP 1-6
	6 DNAM-1	CD155, CD112
	CD94/NKG2C	HLA-E
	CD94/NKG2E	HLA-E
	NKp30	B7-H6, BAT3
	NKp44	Hemaglutinina, Neuroaminidasa
	NKp46	Hemaglutinina, Neuroaminidasa
	CD16	Fc IgG (CCMA)

Inmunoterapia del cáncer con células NK

La función vital de las NK en la vigilancia inmune de los tumores se reconoció poco después de su caracterización. ⁽¹⁰⁾ Décadas de estudio han permitido una mejor comprensión de la estructura y la función de estas, y en la actualidad la inmunoterapia con células NK ha emergido como un enfoque terapéutico prometedor para los tumores sólidos y las hemopatías malignas. ⁽³⁵⁾

El hecho de no requerir una sensibilización previa para provocar la lisis de la célula diana, la falta de especificidad ligada al antígeno, su corto tiempo de vida y la facilidad con que pueden aislarse y expandirse *in vitro* son características destacables para su uso en este campo. ^(14, 36)

Aunque las células NK son mediadoras importantes en la inmunovigilancia del cáncer y en el rechazo tumoral, su infiltración, actividad y proliferación en el microambiente tumoral están severamente comprometidas, lo que limita su eficacia. ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Actualmente se buscan varios enfoques para maximizar las propiedades antitumorales de las células NK en el ámbito clínico, que incluyen: el desarrollo de protocolos de expansión para la transferencia adoptiva, el establecimiento de un microambiente favorable para ellas, la redirección de la actividad de las células NK contra las células tumorales y el bloqueo de los mecanismos inhibidores que restringen su función. Los resultados de estos estudios proporcionan una base para futuras mejoras en la eficiencia de las terapias basadas en células NK. ⁽⁵⁾

Las fuentes de obtención de células NK para inmunoterapia son múltiples. Se pueden obtener de SP expandida autóloga o alogénica, de sangre de cordón umbilical, de células madre hematopoyéticas, de células madre pluripotentes inducidas, así como de líneas celulares inducidas. ⁽⁴¹⁾

A continuación, se describen algunas de las estrategias más importantes desarrolladas para potenciar las propiedades citotóxicas de las células NK y mejorar su eficacia antitumoral.

Transferencia adoptiva de células inmunológicas como terapia contra el cáncer

La inmunoterapia adoptiva con células NK fue pionera hace 30 años en ensayos clínicos en humanos, con el desarrollo de células NK inducidas por citocinas. ⁽⁴²⁾ Los trabajos realizados por Mitchinson y Dube fueron los que impulsaron la transferencia adoptiva de células como posible inmunoterapia contra el cáncer. ⁽⁴³⁾

Dadas las funciones dinámicas de las células NK en la vigilancia de los tumores, estas se han convertido en una herramienta de próxima generación para la inmunoterapia adoptiva. Existe un creciente interés en su uso como plataforma para terapias celulares debido a su potencial de fabricación escalable, su potente eficacia antitumoral y su calidad superior en el perfil de seguridad en comparación con los linfocitos T. ^(44,45)

No obstante, su utilización en la clínica plantea desafíos que incluyen la dificultad logística para la obtención de cantidades suficientes para el tratamiento, así como las dificultades en la ingeniería genética para mejorar su función y su persistencia ilimitada *en vivo*.⁽⁴⁶⁾ En la actualidad se emplean múltiples estrategias para aumentar su número y mejorar su capacidad para superar la resistencia al cáncer y el microambiente tumoral inmunosupresor. Para ello, se emplean citocinas y compuestos sintéticos para potenciar la capacidad de propagación y de destrucción.^(8,47)

Las citocinas IL-2, IL-15, IL-12, IL-18 e IL-21, regulan la activación, maduración y supervivencia de las células NK.⁽¹⁰⁾ Con el objetivo de mejorar su rendimiento, antes de la transferencia, se ha utilizado la administración de citocinas *in vivo*. En gran medida, la IL-2 fue la más utilizada y la primera en aprobarse para uso clínico.⁽⁴²⁾ Posteriormente, se comprobó que dosis altas de esta citocina causaban una elevada citotoxicidad. Otro revés importante del uso de la IL-2 es la estimulación simultánea de las células T reguladoras, que compiten por esta citocina.^(41,48)

La células NK alogénicas han proporcionado mejores respuestas, sobre todo en neoplasias hematológicas,⁽⁴⁸⁾ además, el tratamiento con células NK-92 alogénicas expandidas con IL-2, *ex vivo*, tuvo una mejor respuesta clínica en pacientes con cáncer de pulmón avanzado; sin embargo, de acuerdo con los resultados de varios ensayos preclínicos, se cree que la IL-15 tiene un efecto más potente sobre la expansión y viabilidad de las NK en el tratamiento de varios tipos de cáncer que incluyen: la leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón de células pequeñas avanzado y tumor sólido refractario en pediatría. Algunos de estos efectos antitumorales se atribuyen, en parte, a la actividad de NKG2D.⁽⁴⁹⁾

Tratamiento con células NK que expresan el receptor de antígeno quimérico

La baja afinidad de los TCR (receptores de linfocitos T) transgénicos, la potencial toxicidad de los TCR híbridos y la necesidad de antígenos restringidos a moléculas de

MHC expresadas en la superficie de la célula tumoral impulsaron el desarrollo de otro tipo de terapia celular. El uso del receptor quimérico de antígeno (CAR, siglas en inglés) en células T, proporcionó un nuevo enfoque en el tratamiento contra el cáncer. ^(50, 51)

De forma análoga a la terapia con células CAR-T, es posible transferir a las células NK receptores quiméricos que reconocen diferentes antígenos específicos del tumor. ⁽⁵²⁾

Aunque es una estrategia aún menos extendida que en el caso de los linfocitos T, las células CAR-NK tienen ventajas sobre otros tipos de células CAR, como las CAR-T. ^(53,54)

Las CAR-NK conservan su capacidad citotóxica contra tumores gracias a su acción dependiente de receptores activadores e inhibidores, por lo que el receptor CAR, solo estimula sus habilidades y persistencia, además de poder detectar células tumorales MHC negativas. ⁽⁵⁵⁾ También tienen la capacidad de atacar de manera espontánea a las células tumorales, pues además de producir citocinas, pueden producir INF- γ , IL-3 y GM-CSF. Otra ventaja de esta estrategia es la posibilidad de dirigir la especificidad contra moléculas proteicas, lipídicas y sacarídicas no restringidas al MHC, lo que contribuye a la gran versatilidad de este tipo de inmunoterapia celular. ^(56,57)

Gracias a estas ventajas, su estudio se ha extendido al ámbito preclínico y, en la actualidad, hay más de 20 ensayos clínicos dirigidos a distintas dianas, como CD19, CD30, GD2, mesotelina y Her2. Los CAR se pueden clonar tanto en células primarias como en la línea NK-92, aunque con una eficiencia menor que en los linfocitos T. Finalmente, está en estudio la introducción de dominios intracelulares propios de las células NK, como NKG2D o 2B4 Alwater, para mejorar la transducción. ^(50, 58)

Una línea celular modificada de células NK que se utiliza con los CAR es la NK-92. Estas células se caracterizan por poseer las características propias de las NK, como la citotoxicidad y la producción de citocinas, además, comparten con las células tumorales la capacidad de reproducirse de manera ilimitada. Estas células modificadas para expresar CAR, se han utilizado como tratamiento en diferentes tipos de cáncer. ⁽⁵⁹⁾ Este

mecanismo sigue bajo investigación, y se espera conseguir algún sistema de autorregulación que permita obtener tratamientos seguros con CAR. ⁽¹¹⁾

Por otra parte, el desarrollo de CAR dirigidos contra tumores sólidos no está tan avanzado como el de las neoplasias líquidas, lo que refleja una de las limitaciones de este tipo de terapias. No obstante, existen ensayos clínicos de fase I para neuroblastoma contra el antígeno GD2; de fase I/II para glioblastoma y gliomas malignos, y contra EGFRv-III para sarcoma, utilizando CAR anti-Her252. ⁽⁶⁰⁾ El éxito de los CAR en los ensayos clínicos para el tratamiento de leucemias ha motivado la aprobación de esta terapia por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para su uso clínico. ⁽⁴³⁾

Inhibidores de puntos de control inmunitario

El descubrimiento de los puntos de control inmunitario, a principios de 2011, supuso un gran avance para la terapia contra el cáncer. Actualmente, representan algunos de los enfoques inmunológicos más eficaces para tratar esta enfermedad. ⁽⁶¹⁾ Los puntos de control inmunitarios son receptores inhibidores y se ha demostrado que inhiben la respuesta inmune contra el cáncer. ⁽⁶²⁾

Para evitar una respuesta excesiva mediada por las células T, el sistema inmunitario dispone de una serie de receptores inhibidores de puntos de control inmunitario, también llamados “*immune checkpoints*”. Las células cancerosas pueden modular estos receptores, promoviendo su actividad y favoreciendo la inhibición del sistema inmunitario. ⁽⁶¹⁾ Los puntos de regulación clave más estudiados incluyen las moléculas de superficie celular T: CTLA-4, PD-1 (“*programmed cell death 1*”) y su ligando, Tim-3 (del inglés, *T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-3*) y LAG-3 (del inglés, *lymphocyte activation gene-3*). ^(60, 61)

La mayoría de los fármacos actualmente en uso son anticuerpos monoclonales que bloquean las proteínas CTLA-4 y PD-1 que se expresan en la superficie de los linfocitos T

y frente a PD-L1 (ligando de PD-1) que se expresa en las células presentadoras de antígeno. Estos fármacos han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del melanoma y actualmente están aprobados para tratar varios tipos de cáncer. Los agentes de mayor trascendencia clínica son los anticuerpos monoclonales (mAbs): Ipilimumab (anti-CTLA-4), Nivolumab (anti-PD-1) y Pembrolizumab (anti-PD-1). ^(51,63)

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario, en el pasado, se dirigían principalmente a las células T, pero las células NK son un objetivo emergente. Al igual que los linfocitos T, las células NK expresan una variedad de estos, además de los receptores clásicos: KIR, LIR y NKG2A. Está demostrado que otros puntos de control inmunitario causan disfunción de las NK en diversos tipos de cáncer; entre ellos se incluyen CTLA-4, PD-1 y B7-H3, entre otros. ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ Estudios recientes revelan que el receptor NKG2A constituye un punto de control crucial en la activación de las células T y NK en el microambiente tumoral. ⁽⁶⁷⁾

En la actualidad, existen varios estudios en diferentes fases de ejecución basados en la terapia de bloqueo de PD-1, dirigidos a las células NK, con resultados muy alentadores. El anticuerpo monoclonal anti-PD-1, pidizumab, entró en ensayos clínicos para el tratamiento del mieloma múltiple. ⁽⁶⁸⁾

En general, hay un interés creciente en la manipulación de estas moléculas para potenciar las propiedades antitumorales de las NK y mejorar su eficacia.

El potencial de respuesta duradera, su uso en diferentes tipos de cáncer y su buen perfil de tolerancia han convertido a los inhibidores de los puntos de control inmunitario en una opción atractiva y ampliamente utilizada contra el cáncer. ^(60,63)

Tratamiento a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Un subconjunto importante de células NK expresa en su superficie el correceptor CD16, que reconoce la región Fc de la inmunoglobulina IgG, así como células diana recubiertas por estos anticuerpos. El CD16, al reconocer células diana, envía señales de activación a

la célula NK, lo que conduce a su destrucción.⁽²⁶⁾ Este mecanismo está regulado por la enzima ADAM-17.⁽⁶⁴⁾

La ADCC de las células NK es importante en el tratamiento del cáncer. Son varios los estudios que demuestran que la ADCC activada por el CD16 y la fagocitosis mediada por células NK y monocitos/macrófagos son los principales mecanismos inmunodependientes a través de los cuales, los anticuerpos monoclonales dirigidos a tumores, pueden mediar en la destrucción de las células tumorales y alcanzar la eficacia terapéutica.⁽⁶⁹⁾

Se logró una mejora de la ADCC mediante el uso de activadores de células NK y regímenes combinados con anticuerpos monoclonales que actúan sinérgicamente con células NK que expresan CD16.⁽⁴⁸⁾

Otros estudios destacan avances importantes en el desarrollo de inhibidores de la ADAM-17 que podrían proporcionar una terapia para aumentar la potencia de la ADCC y/o la producción de citocinas antitumorales por parte de las células NK en un microambiente inmunosupresor.⁽⁷⁰⁾

El uso de anticuerpos biespecíficos y triespecíficos, capaces de redirigir la actividad lítica de células efectoras inmunitarias citotóxicas, como los linfocitos T y las células NK, hacia las células tumorales, constituye otra modalidad de tratamiento muy efectiva y clínicamente validada para neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple.⁽⁷¹⁾

En los últimos años, el uso de la inmunoterapia contra el cáncer basada en células NK ha experimentado un crecimiento exponencial en oncología, particularmente en el control de las metástasis y de las hemopatías malignas. Estudios recientes demuestran la eficacia clínica de esta terapia en el tratamiento de varios tipos de cáncer; sin embargo, el éxito aún es limitado, por lo tanto, los esfuerzos se centran en mejorar la eficacia del tratamiento.

La inmunoncología ha logrado un éxito sin precedentes; no obstante, los costos son elevados, por lo que no es viable utilizarlos de forma masiva ni considerarlos como tratamiento de primera línea en algunos tipos de neoplasias. Ante esto, es necesario generar nuevos proyectos de investigación que integren la ciencia básica, la aplicada y los estudios clínicos en inmunoterapia.

Referencias bibliográficas

1. Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de prevención del cáncer, actualización PAPPS 2022. Aten primaria. 2022; 54:1-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102440>
2. Sieggel LR, Miller K, Sandeep N, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023; 73(1):17-48. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209-49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Barnes SA, Trew I, de Jong E, Foley B. Making a Killer: Selecting the Optimal Natural Killer Cells for Improved Immunotherapies. Front Immunol. 2021; 12(765705):1-21. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765705>
5. Toffoli EC, Sheikhi A, Höppner YD, de Kok P, Yazdanpanah-Samani M, Spanholtz J, et al. Natural Killer Cells and Anti-Cancer Therapies: Reciprocal effects on immune function and therapeutic response. Cancers. 2021; 13(4):771. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040711>
6. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete C, Salazar AP, Villagra A. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Rev Med Chile. 2020; 148(7):970-82. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-9887202000070097>

7. Pulgar AA, Carvallo DE, Martínez EN. Mecanismos de evasión tumoral a la respuesta inmune. Rev Cient Cienc Med. 2022; 25(2):157-67. DOI: <https://doi.org/10.51581/rccm.v25i2.514>
8. Kok L, Panella D, Georgoudaki AM, Liu H, Özkazanc D, L Kučerová L, et al. Natural killer cells in clinical development as non engineered, engineered, and combination therapies. J Hemat Oncol. 2022; 15(1):164-70. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01382-5>
9. Li PH, Kong XY, He YZ, Liu Y, Peng X, Li ZH, et al. Recent developments in application of single-cell RNA sequencing in the tumor immune microenvironment and cancer therapy. Military Med Res. 2022; 9:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00414-y>
10. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, maturation and clinical utilization. Front Immunol. 2018; 9:1869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
11. Daher M, Melo L, Rezvani K. CAR-NK cells: the next wave of cellular therapy for cancer. Clin Transl Immunol. 2021; 10(4): e1274. DOI: <https://doi.org/10.1002/cti2.1274>
12. Shaver KA, Croom-Perez TJ, Copik AJ. Natural Killer Cells: The Linchpin for Successful Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2021; 12: 679117. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679117>
13. Valentín J, Fernández L, Génesis I, Núñez F, Pérez A. Kill the Killers: terapia con células Natural Killer en pacientes pediátricos con cáncer refractario. Sanid Mil. 2012; 68 (3):141-6. DOI: <https://doi.org/10.4321/S1887-85712012000300003>
14. Bayatipoor H, Mehdizadeh S, Jafarpour. Rol of NKT cells in cancer immunotherapy- from bench to bed. Med Oncol. 2023; 40(1):29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01888-5>

15. Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Zenarruzabeitia O, Borrego F. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10:2278. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02278>.
16. Pinheiro PF, Justino GC, Marques MM. NKp30-A prospective target for new cancer immunotherapy strategies. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(20):4563-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15222>
17. Zwirner NW, Fuertes MB, Domaica CI. Las células linfoides innatas. Los nuevos actores en la homeostasis tisular y las respuestas inflamatorias. *Medicina (Buenos Aires).* 2019 [acceso 17/03/2023]; 79(6/1):564-9. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-6-1-indice/celulas_linfoides/
18. Parra-Ortega I, Salceda-Rangel KS, Nájera-Martínez N, López-Martínez B, Ortiz-Navarrete V, Olvera-Gómez I. Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019; 76(2):66-78. DOI: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.18000083>
19. Björkström I, Strunz NK, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. *Rev Nat Rev Immunol.* 2022; 22(2):112-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-3>.
20. Cichoki F, Grzywacz B, Miller JS. Human NK cell development: one road or many? *Front Immunol.* 2019; 10:02078. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02078>.
21. Mace EM. Human natural killer cells: Form, functions and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151(2):371-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.022>.
22. Ruiz BP, Cruz D, Estrada W. Las Células Linfoides Innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(3): 347-63. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i3.284>.

23. Mariotti FR, Quatrini L, Vacca P, Moreta L. Innate Lymphoid cells: expression of PD-1 and others check points in normal and pathological conditions. Front Immunol. 2019; 10:2910. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00910>.
24. Gang M, Wong P, Berrien Elliot MM, Fenniger TA. Memory – like Natural Killer Cells for cancer immunotherapy. Semin Hematol. 2020; 57(4):185-93. DOI: <https://doi.org/10.1053/seminhematol.2020.11.003>
25. Martínez I, Fernández L, Valentín J, Castillo C, Chamorro C, Pérez-Martín A. La actividad citotóxica de las células natural killer como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos críticos con sospecha de síndrome hemofagocítico. Med Intensiva. 2019; 39(4):213-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.05.002>
26. Perera AS. Human NK cells: From development to effector functions. Innate Immun. 2021; 27(3):212229. DOI: <https://doi.org/10.1177/17534259211001512>
27. Van CH, Khan L, Osman MS, Cohen JW. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. Int J Mol Sci. 2020; 21:6351. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms2117635>
28. Rocha MA, Rodríguez OL, Falco A, Crespo L, Reyes O. Células Natural Killer: ¿Una nueva vía de inmunoterapia para el melanoma? Dermatol Venez. [2021 [acceso 27/03/2023]; 18-28. Disponible en: <https://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/1485>
29. Auat M, Verdie J, Halperin N, Cabral C, Altube A. Leucemia agresiva de células Natural Killer. Hematol.2021 [acceso 27/03/2023] ; 25 (3) :72-8. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/388>
30. Chichocki F, Cooley S, Davis Z, De For TE, Schlums H, Zhang B, et al. CD56dim CD57 + NKG2C+ NK cell expansion is associated with reduced leukemia relapse after reduced intensity HCT. Leukemia. 2016; 30(2):456-63. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2015.260>

31. Nielsen CM, White MJ, Goodier MR, Riley EM. Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. *Front Immunol.* 2013; 4:422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00422>.
32. Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, Pende D, Morreta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol.* 2021; 51(7): 1566-79. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.202049028>.
33. Dębska J, Moszkowska G, Zielińska H, Dukat A, Trzonkowski P, Stefanska K. KIR receptors as key regulators of NK cells activity in health and disease. *Cells.* 2021; 10(7):1777. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10071777>
34. Sivori S, Vacca P, Del Zoto G, Munari E, Minagari MC, Moretta L. Células NK humanas, puntos de control inhibidores y aplicaciones traslacionales. *Inmunol Cel Mol.* 2019; 16(5): 430-41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0206.4>
35. Calvo T, Ortiz CR, Giraldo D, Gascón M, Woods D, Asenjo J, et al. Expanded and activated allogeneic NK cells are cytotoxic against B chronic lymphocytic leukemia (B CLL) cells with sporadic cases of resistanc. *Scientific Reports.* 2020; 10(1):19398. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76051-z>
36. Chiossone L, Dumas P-Y, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(11):671–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0061-z>
37. De la Torre M, Sangro P, D Avola D, Sangro B. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022; 114(11):663-70. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8876/2022>.
38. Yu Y. The function of NK Cells in tumor metastasis and NK cell based immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (8):2323. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15082323>
39. Pei L, Kong XY, He YZ, Yi L, Peng X, Li ZH. Recent developments in application of single-cell RNA sequencing in the tumor immune microenvironment and cancer

- therapy. *Military Med Res*. 2022; 9:52: 1-19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00414-y>
40. Vázquez L, Castro D, De León J, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37(1):115-21. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4329>
41. Włodarczyk M, Pyrzyoska B. CAR-NK as a rapidly developed and efficient immunotherapeutic strategy against cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 15(1):117. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010117>
42. Lee AD. Cellular therapy: adoptive immunotherapy with expanded natural killer cells. *Immunol Rev*. 2019; 290(1):85-99. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12793>
43. Dalotto Moreno T, Blidner AG, Girotti MR, Maller SM, Rabinovich GA. Inmunoterapia en cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018[acceso 27/03/2023]; 78(5): 336-48. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000700005
44. Kennedy PR, Felices M, Miller JS. Challenges to the broad applications of allogenic Natural Killer Cell immunotherapy of cancer. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13(1):165. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02769-4>
45. Maddineni S, Silberstein JL, Sunwoo JB. Emerging NK cell therapies for cancer and the promise of next generation engineering of iPSC-derived NK cells. *J Immunother Cancer*. 2022; 10: e004693. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004693>
46. Ye L, Hermanson DL, Moriarity BS, Kaufman DS. Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Antitumor Activity Cell Stem Cell. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(2):181-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.06.002>
47. Lamers N, Panella D, Georgoudaki AM, Liu H, Özkazanc D, Kučerová L, et al. Natural killer cells in clinical development as non engineered, engineered, and combination

- therapies. J Hemat Oncol. 2022; 15: 164-71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01382>
48. Lin C, Horwitz ME, Rein LAM. Liveranging Natural Killer Cell immunity against Hematological malignances. From Stem Cell transplant to adoptive transfer. Int J Mol Sci. 2022; 24(1):204-13. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010214>
49. Islam R, Pupovac A, Eutimov V, Boyd N Shu R, Boyd R, et al. Enchancing a natural killer: modification of Natural Killer Cell for cancer Immunotherapy. Cells. 2021; 10(5): 1058. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10051058>
50. Basar R, Daher M, Rezvani K. Next-generation cell therapies: the emerging role of CAR-NK cells. Blood Adv. 2020; 4(22):5868-76. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002547>
51. Yilmaz A, Cui H, Caligiuri MA, Yu J. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. J Hematol Oncol. 2020; 13(1):168. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00998-9>.
52. Zhang L, Meng Y, Feng X, Han Z. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside. Biomark Res. 2022; 10(1):12-21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00364-6>
53. Rafei H, Daher M, Rezvani K. Chimeric antigen receptor (CAR) natural killer (NK)-celltherapy: leveraging the power of innate immunity. Br J Haematol. 2021; 193(2):216-230. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.17186>
54. Schmidt P, Raftery MJ, Pecher G. Engineering NK Cells for CAR Therapy—Recent Advances in Gene Transfer Methodology. Front Immunol. 2020; 7:11:611163. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611163>.
55. Pan K, Farruk H, Chitpeu VSCR, Xu H, Pan CX, Zhu Z. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR-T, to CAR-NK, to CAR –macrofago. J Exp Clin Cancer Res. 2022; 41(1): 119-27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046.022.02327-z>

56. Rodríguez A, Mendoza JF. Células asesinas naturales con el receptor de antígeno quimérico (CAR-NK): terapia emergente contra el cáncer. NOVA. 2021; 19(37):11-28. DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.5472>
57. Corral Sánchez MD, Fernández Casanova L, Pérez-Martínez A. Beyond CAR-T cells: Natural killer cells immunotherapy. Med Clin (Barc). 2020; 154(4):134-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.008>
58. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-NK cell therapy trials in Germany. Gene Ther. 2021; 28(9):513-27. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w>
59. Wanga W, Jianga J, Wua CH. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. Cancer Lett. 2020 [acceso 27/03/2023]; 472:175-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.033>
60. Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero J. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos Rev. OFIL•ILAPHAR. 2020; 4:325-28. DOI: <https://doi.org/10.4321/s1699-714x2020000400012>
61. Cárdenas AM, Bocchieri PA, Méndez CR, Zolezzi JM, Ríos JA. La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. Rev Med Chile. 2022; 150:93-9. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022000100093>
62. Buckle I, Guillery C. Inhibitory receptors and immune checkpoints regulating Natural Killer cell response to cancer. Cancers (Basel). 2021; 13(17):4263. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174263>
63. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. Nat Rev Clin Oncol. 2022; 19:255-67. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>

64. Portale F, Diletta D. NK Cells in Cancer: Mechanisms of Dysfunction and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(9521). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119521>
65. Hsu J, Hodgins JJ, Marathe M, Nicolai CJ, Bourgeois-Daigneault MC, Trevino TN, et al. Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade. *J Clin Invest.* 2018; 128(10):4654-68. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI99317>
66. Khan M, Arooj S, Wang H. NK Cell – based immune Checkpoint inhibition. *Front Immunol.* 2020; 11:167. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00167>
67. Kim N, Kim HS. Targeting Checkpoint Receptors and Molecules for Therapeutic Modulation of Natural Killer Cells. *Front Immunol.* 2018; 9:2041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02041>
68. Cao Y, Wang X, Jin T, Tian Y, Dai L, Widarma C, et al. Immune checkpoint molecules in Natural Killer Cells as potential target for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00348-8>.
69. Capriano C, Pighi C, Bottella S, Federicis D, Galandrini R, Plamieri G. Harnessing CD16-mediated NK Cell functions to enhance therapeutic efficacy of tumor targeting mAbs. *Cancer (Basel).* 2021; 13(10): 2500. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13102500>
70. Wu J, Mishra HK, Walcheck B. Role of ADAM17 as a regulatory check point of CD16 in NK cells and as a potential target for cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2019; 105(6):1297-303. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR1218-501R>
71. Gantke T, Weichel M, Herbrecht C, Reusch V, Elwanger K, Fucik I, et al. Triespecific antibodies for CD16 A - directed NK cells engagement and dual targetin of tumor cell. *Eng Des Sel.* 2017; 30(9):673-84. DOI: <https://doi.org/10.1093/protein/gzx043>.