



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

Él es el tico que impulsó el descubrimiento internacional que aspira a frenar el cáncer de mama

El costarricense integra el equipo de Alemania, España y Costa Rica que encontró cómo, al neutralizar una molécula, se puede reactivar el sistema inmune y detener el avance de la enfermedad

31 OCT 2024 Salud



Foto: [Laura Rodríguez Rodríguez](#).

Su nombre es **Javier Mora Rodríguez**, tiene 43 años, es investigador de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica (UCR) y hoy este destacado científico es el único costarricense en integrar uno de los equipos internacionales más prestigiosos, y respetados de Europa, que encontró **cómo una molécula podría ser capaz de frenar el cáncer de mama**.

Se trata de la **neutralización de la interleucina-38 (IL-38)**, un componente con la habilidad de regular el sistema inmune.

Las y los investigadores descubrieron que, al inactivar esta molécula, se puede estimular el sistema inmunológico y despertar un tipo específico de células T, **lo cual mejoraría la respuesta inmunitaria contra los tumores y aumentaría la efectividad de la quimioterapia**.

Dicha propuesta se dio a conocer este 2024 y ya se encuentra publicada en la **respetada revista científica internacional [Journal for ImmunoTherapy of Cancer](#)**.

“Actualmente, un grupo significativo de pacientes no reacciona a la inmunoterapia actual. Por eso, **decidimos explorar vías adicionales que puedan influir en la respuesta inmunitaria antitumoral** y mejorar la eficacia futura de los tratamientos inmunoterapéuticos existentes”, especificó el Dr. Mora.

El estudio tardó cerca de siete años y se aplicaron 17 métodos de análisis para llegar a los alentadores resultados. Sin embargo, ya desde el 2011 este grupo de investigación, conformado por un total de diez científicos de Alemania, España y Costa Rica, había iniciado sus estudios en este campo con la participación del costarricense.

“Partimos de la hipótesis de que las células cancerosas que mueren en el microambiente tumoral producen mediadores que suprimen (debilitan) la respuesta inmunitaria contra el tumor. Javier identificó a la IL-38 como uno de estos factores. También hizo la observación de que los ratones deficientes en IL-38 (*knockout*) desarrollan tumores en el modelo de cáncer de mama que utilizamos, en comparación con los ratones de tipo salvaje. Además, caracterizó la respuesta inmunitaria subyacente. Por lo tanto, **su investigación desencadenó todo el proyecto**”, mencionó Dr. Andreas Weigert, de la Facultad de Medicina de la Universidad Goethe, Frankfurt, Alemania.

Y, ¿cómo empezó todo? Comencemos con lo básico.

El inicio

Desde hace algunos años se sabía de la existencia de una pequeña molécula conocida como la interleucina-38 (IL-38). No obstante, **en ese momento aún se desconocía su función y su mecanismo de acción**, algo que vino a cambiar el costarricense.

De manera ejemplar, las investigaciones iniciales realizadas por el Dr. Javier Mora permitieron identificar cómo, en óptimas condiciones, **la interleucina-38 ayudaba a mantener el equilibrio en el cuerpo**. Esto se debe a que la molécula evita que las respuestas inflamatorias se descontrolem.

Pero, cuando el equipo comenzó a estudiar más de cerca su relación con el cáncer, **se encontraron con algo inesperado**.

La interleucina-38, cuya misión es ayudar al cuerpo en los procesos inflamatorios para que no se salgan de control, **más bien podría estar actuando a favor del cáncer**.

Lo anterior es como decir, por ejemplo, **que tu amigo le ayuda a tu enemigo a cumplir la misión de derribarte**. La pregunta es ¿por qué? ¿No es que era tu amigo? **En una paradoja**

similar se encontraba el grupo científico.

Tanto el costarricense como los investigadores internacionales pensaban que, ante un cáncer, el sistema inmune se encuentra afectado y no funciona adecuadamente. En este escenario, **la IL-38 podría ser la gran responsable de estar apagando las alarmas del sistema inmunológico**. Por lo tanto, de alguna manera, le estaba permitiendo a los tumores crecer sin ser molestados.

Si esa hipótesis era cierta, entonces, **lo que se debía hacer era bloquear la acción de la IL-38**, lo que permitiría liberar las defensas del cuerpo y darles la oportunidad de atacar al cáncer de manera más efectiva.

Con esa idea presente, las diez mentes científicas decidieron probar su creencia en uno de los cánceres más difíciles de tratar: **el cáncer de mama**.

“Escogimos el cáncer de mama por ser de alta incidencia, gran mortalidad y por ser muy difícil de tratar, especialmente, el cáncer de mama metastásico y el triple negativo. **Además, este tipo de cáncer no responde bien a las inmunoterapias; de hecho, se considera poco inmunogénico**. Por eso, es necesario buscar nuevas estrategias para reactivar esa respuesta inmunológica que ataque al tumor”, explicó el Dr. Mora.

El Dr. Javier Mora Rodríguez ahonda el contexto del estudio

La primera prueba

Así, inició la faena. El equipo trabajó con **un modelo de ratones genéticamente modificados** para desarrollar tumores similares a los que se ven en seres humanos.

Un día, tras semanas de trabajo, llegaron a los primeros resultados y se dieron cuenta que, **al bloquear la IL-38, no solo se ralentizó el crecimiento de los tumores en los ratones**, sino que también activó una respuesta inmunitaria inesperada.

Las células T $\gamma\delta$ (gamma-delta), que son conocidas por su habilidad para reconocer a las células cancerosas, **comenzaron a aparecer en grandes cantidades alrededor del tumor**.

Estas células, que normalmente no se ven en muchos cánceres, **parecían estar tomando un papel protagónico en la batalla**. Y no solo eso.

Su presencia atrajo a otro grupo de células importantes del sistema inmunológico: **las células dendríticas convencionales (cDC1)**, fundamentales para activar las células CD8+T: **los soldados más letales del sistema inmunitario**.

En el laboratorio, las y los investigadores observaron **cómo se desencadenaba una reacción en cadena contra la enfermedad**.

“Para investigar si el bloqueo de la IL-38 limita el crecimiento tumoral, generamos un anticuerpo neutralizante de IL-38. Al usar este anticuerpo en un contexto terapéutico en ratones, notamos un marcado retraso en el desarrollo tumoral. Esto también estuvo acompañado por un aumento en la abundancia de células T CD8+, **cuya principal función es destruir a las células infectadas**, igual que las células T $\gamma\delta$, que son más especializadas, pero brindan una respuesta de ataque más rápida”, se indica en el artículo científico.

Al neutralizar la IL-38, las células T $\gamma\delta$ (gama delta) —**que hasta ahora habían sido un ejército silencioso**— tomaron la iniciativa y comenzaron a reclutar otras células

inmunitarias a fin de frenar el desarrollo tumoral.

Así, las células CD8+T, que son las encargadas de eliminar directamente a las células tumorales, **llegaron más fuertes que nunca a defender el organismo.**

“Los tumores del cáncer de mama al ser, muchas veces, inmunogénicos, no están normalmente infiltrados por estos linfocitos T CD8+, que son los encargados de eliminar las células tumorales. Al no estar infiltrados, esto hace que el tumor pueda crecer y escaparse del sistema inmune. En este caso, nosotros, al bloquear la interloquina IL-38, **reactivamos otros linfocitos T –los gama delta– los cuales, al reactivarse, atraían células dendríticas del tipo 1 y también linfocitos T**”, detalló el Dr. Mora.

“Entonces, al activar a una población específica de linfocitos T, esto hizo que se atrajeran todos los linfocitos T CD8+ que normalmente no están en estos tumores. En nuestro modelo sí logramos tener estas células en los tumores y **vimos que eran capaces de atacar a las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores**”, recapituló el Dr. Mora.

Ese fenómeno es crucial. En muchos pacientes con cáncer, **los tumores son capaces de "escondese" del sistema inmunitario**, lo que los hace resistentes a la quimioterapia y a los tratamientos inmunoterapéuticos actuales.

Sin embargo, con la neutralización de la IL-38, era como si el cáncer dejara de tener ese camuflaje. **El sistema inmunitario ahora podía ver con claridad al adversario y atacarlo directamente.**



Esta es una imagen simulada de células cancerosas bajo el microscopio, la cual muestra células con formas irregulares agrupadas y en proceso de división descontrolada. Imagen hecha con IA.

Un nuevo aliado

Por supuesto, el equipo no se detuvo allí. A medida que avanzaban en sus experimentos, decidieron ir más allá y combinaron este bloqueo de IL-38 con la quimioterapia. **Los resultados, a nivel preliminar, fueron muy positivos.**

Aquellos ratones que recibieron tanto el tratamiento inmunológico como la quimioterapia, **mostraron una reducción aun mayor en el tamaño de los tumores.**

“La quimioterapia induce la muerte de las células tumorales (y las células tumorales moribundas liberan más IL-38), **por lo que pensamos que esta modalidad sensibilizaría a los tumores al bloqueo de IL-38, lo que resultó ser cierto.** Estos resultados indican que el bloqueo de IL-38 podría prevenir la supresión inmunitaria asociada con la quimioterapia y, por lo tanto, podría aumentar el éxito del tratamiento”, argumentó el Dr. Andreas Weigert.

Así, se logró ver que al bloquear la IL-38 no solo se activaba el sistema inmunitario, sino que además hacía que el tumor fuera más vulnerable a la quimioterapia. **Era un enfoque doblemente eficaz.**

“Dado el potencial inmunoestimulador de neutralizar la IL-38, nos preguntamos si el bloqueo de la IL-38 podría sensibilizar a otras formas de terapia. Al combinar el bloqueo de IL-38 con el tratamiento de doxorrubicina [terapia quimioterapéutica] ---y en una etapa avanzada de cáncer desde que el tumor tenía un tamaño de 1 cm--- observamos que la combinación del bloqueo de IL-38 con doxorrubicina limitó la progresión tumoral, **mientras que la quimioterapia sola no lo hizo**”, se menciona en el artículo científico.

Asimismo, de manera sorprendente se halló que, al inhibir la acción de las células T, **la reducción del crecimiento tumoral dependiente de IL-38 se revierte.** Esto indica que las células T juegan un papel crucial en el efecto antitumoral observado cuando se bloquea a la IL-38.

“Hicimos una estrategia experimental, porque queríamos demostrar que los linfocitos T están involucrados en todo el proceso. Como dije antes, los linfocitos T llegaron de manera indirecta. Primero activamos las células T gama delta, estas llamaron a las células dendríticas y estas, posteriormente, llamaron a los linfocitos CD8+T. **En esta parte del proyecto nos quedaba por demostrar que el efecto en la reducción del tumor era por los linfocitos CD8+T y lo hicimos con éxito**”, señaló el Dr. Mora.

Otro aspecto de relevancia se vincula a la expansión de las células T. Al interferir con la IL-38, el efecto generado se observó solo en los tumores locales, no en el bazo ni en la sangre. Esto muestra que se requiere de una expansión local (en lugar de sistémica) de las células T, lo cual es una muy buena noticia porque quiere decir que, al dar este tipo de terapias, **se evitaría los efectos adversos sistémicos.**

Finalmente, **se identificó una asociación de IL-38 con una menor supervivencia en el cáncer de mama triple negativo.**

Dicho resultado sugiere que en estos subtipos agresivos de cáncer de mama, **la expresión de IL-38 podría estar relacionada con un peor pronóstico y una menor tasa de supervivencia**, lo que refuerza la posible relevancia de IL-38 como un objetivo terapéutico en estos casos.

Así, “interferir con IL-38 podría ser especialmente prometedor en el cáncer de mama triple negativo (al menos entre los subtipos de cáncer de mama), lo que puede ser una buena noticia **ya que los pacientes con cáncer de mama triple negativo actualmente tienen opciones de tratamiento limitadas**”, aseveró el Dr. Andreas Weigert.

La meta

A medida que las y los investigadores analizaban sus resultados, una nueva pregunta flotaba en el aire: **¿sería esto aplicable a los seres humanos?**

En particular, las y los científicos pensaban en aquellos pacientes con cáncer de mama “frío”, **un tipo de tumor que suele ser resistente a los tratamientos inmunológicos** porque carece de suficientes células inmunitarias que lo ataquen.

Por lo tanto, los nuevos hallazgos podrían abrir una puerta para quienes han agotado todas las opciones. **Pero aún queda mucho por hacer.**

“Ahora, lo que queda por hacer son nuevas alianzas a fin de efectuar estudios clínicos de este tipo y comprobar **si la acción del bloqueo de la interloquina 38 podría funcionar de manera terapéutica**. Esto, desde el punto de vista de cáncer de mama. Asimismo, existen muchos tipos de tumores que tienen esas mismas características del cáncer de mama, que no responden adecuadamente a las inmunoterapias y, entonces, también es necesario probar si el bloqueo de esta molécula puede ser una opción terapéutica en esos otros tipos de tumores como el glioblastoma multiforme, un tumor cerebral muy maligno y en el cual tampoco funcionan muy bien las inmunoterapias”, detalló el Dr. Mora.

La idea es que este conocimiento, que parte de la ciencia básica, se traduzca en tratamientos más efectivos para pacientes humanos. De esta manera, y si todo va bien, neutralizar la IL-38 podría convertirse en una herramienta clave para desbloquear las defensas inmunitarias y **dar una nueva esperanza a las y los pacientes que más lo necesitan**.



[Jennifer Jiménez Córdoba](#)

Periodista Oficina de Comunicación Institucional

Área de cobertura: ciencias de la salud

jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [cancer de mama](#), [octubre](#), [mes rosa](#), [cancer](#).