



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CÁNCER DE PIEL, RESPUESTA INMUNOLÓGICA

JIMENEZ CUELLO MARJORIE ALEXANDRA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2021



**UTMACH**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**CÁNCER DE PIEL, RESPUESTA INMUNOLÓGICA**

**JIMENEZ CUELLO MARJORIE ALEXANDRA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**MACHALA  
2021**



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

CÁNCER DE PIEL, RESPUESTA INMUNOLÓGICA

JIMENEZ CUELLO MARJORIE ALEXANDRA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

LAM VIVANCO ADRIANA MERCEDES

MACHALA, 23 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA  
23 de septiembre de 2021

# Cáncer de Piel, Respuesta Inmunológica

*por* Marjorie Alexandra Jiménez Cuello

---

**Fecha de entrega:** 30-jul-2021 10:11a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1625847207

**Nombre del archivo:** JIMENEZ\_CUELLO\_MARJORIE\_ALEXANDRA\_PT-170521\_EC\_3.docx (442.8K)

**Total de palabras:** 3048

**Total de caracteres:** 16789

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, JIMENEZ CUELLO MARJORIE ALEXANDRA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado CÁNCER DE PIEL, RESPUESTA INMUNOLÓGICA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de septiembre de 2021



JIMENEZ CUELLO MARJORIE ALEXANDRA  
0704681535

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a cada persona que me ha ayudado a ser una mejor versión de mi misma, a Dios por la guía espiritual que me ha dado al paso de estos años, a mis padres, ansiosos y felices por ver que terminé un plan conjunto de vida, mis compañeros que nos hemos guardado y apoyado en las buenas y malas situaciones que hemos pasado.

Además, dedico esto a mis tutoras que me han orientado en mi vida personal, académica y profesional, es un cambio de etapa que como todo nuevo, debemos aprender desde cero otra vez.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco por tener la oportunidad de estudiar y formarme profesionalmente, a Dios por guardar mi vida durante estos cinco años de carrera, días buenos y otros no tan buenos, a mis padres, que a pesar de los momentos difíciles que vivimos logramos seguir adelante, a mis amigos, docentes que forman parte de mi crecimiento personal.

## RESUMEN

Melanoma es un tipo de cáncer de piel inusual pero el más agresivo, las células cancerígenas se forman a través de diferentes procesos intrínsecos o extrínsecos que alteran el ADN evadiendo a los sistemas de defensas del huésped, **Objetivo:** Analizar el efecto de las radiaciones solares sobre las células de la piel mediante búsqueda de información científica para argumentar la respuesta inmunológica en el melanoma. **Metodología:** método descriptivo, analítico, basado en la revisión bibliográfica de artículos científicos, indexados en scopus, science direct, scielo permitiendo evaluar la respuesta desarrollada frente a la patología. **Conclusión:** Los melanocitos malignos se han desarrollado a causa de mutaciones genéticas heredadas o inducidas por radiaciones solares, los oncogenes heredados CDKN2A, CDK4 y otros presentados por rayos UV N-Ras, BRAF. La proliferación de los células cancerígenas activa a componentes del sistema innato y adaptativo reprimiendo la proliferación de neoplasias malignas pero algunas variantes evolucionan evadiendo la acción inmunovigilancia, tal forma desencadena la inmuoedición que consta de tres fases para la formación del cáncer: eliminación, equilibrio y escape.

**Palabras Claves:** Respuesta Inmunológica, Neoplasias malignas, Oncogenes, Radiaciones solares

## ABSTRACT

Melanoma is an unusual but the most aggressive type of skin cancer, cancer cells are formed through different intrinsic or extrinsic processes that alter the DNA evading the host defense systems, **Objective:** To analyze the effect of solar radiation on skin cells by searching scientific information to argue the immune response in melanoma. **Methodology:** descriptive, analytical method, based on the bibliographic review of scientific articles, indexed in scopus, science direct, scielo allowing to evaluate the response developed in front of the pathology. **Conclusion:** Malignant melanocytes have developed due to genetic mutations inherited or induced by solar radiation, inherited oncogenes CDKN2A, CDK4 and others presented by UV rays N-Ras, BRAF. The proliferation of cancer cells activates components of the innate and adaptive system repressing the proliferation of malignant neoplasms but some variants evolve evading immunosurveillance action, thus triggering immunoediton which consists of three phases for cancer formation: elimination, equilibrium and escape.

**Key words:** *Immune Response, Malignant Neoplasms, Oncogenes, Solar Radiation*

## *ÍNDICE*

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>8</b>  |
| <b>2. OBJETIVO GENERAL:</b>  | <b>9</b>  |
| <b>3. DESARROLLO</b>   | <b>9</b>  |
| 3.1 Efectos de las rayos solares sobre la piel                     | 9         |
| 3.2 Defectos moleculares en genes supresores tumorales y oncogenes | 10        |
| 3.3 Respuesta Inmunológica frente a radiaciones solares            | 11        |
| <b>4. DISCUSIÓN</b>  | <b>12</b> |
| <b>5. CONCLUSIÓN</b>   | <b>16</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>   | <b>17</b> |
| <b>7. ANEXOS</b>   | <b>20</b> |

## *ÍNDICE DE FIGURAS*

|   |           |
|---|-----------|
| Fig 1. <i>Immunoedición del Cáncer</i>                      | <i>20</i> |
| Fig 2. <i>Mecanismo de Escape de las células tumorales:</i> | <i>20</i> |
| Fig 3. <i>Agentes Inmunosupresores presentes en MM</i>      | <i>21</i> |

## ***ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS***

- CTLA-4 : Proteína asociados a los linfocitos T citotóxicos
- IDO: Indolamina 2-3 dioxigenasa
- INFa: Interferón alfa
- IL: Interleucina
- Nk: Célula natural killer
- Nk2G: Célula Natural killer grupo 2, miembro D
- PD-L1: Ligando 1 de la muerte programada
- TGF-B: Factor de Crecimiento transformador, B
- TRAIL: Ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF
- Treg: Células de linfocitos T reguladores
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
- PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos
- ICAM-1 : Moléculas de adhesión intracelular
- CD: célula dendríticas
- LFA-1: Antígeno asociado a la función linfocitaria
- CLA: Antígeno del linfocito cutáneo
- CR3:Receptores de complemento tipo 3
- CR4:Receptores de complemento tipo 4
- TNF:factor de necrosis tumoral
- MCH I :Complejo mayor de histocompatibilidad de clase I
- MHC II :Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II
- HLA: Antígenos leucocitarias humanas, reconoce péptidos y ACP.
- PGE2: Prostaglandina-E2
- iNOS:Óxido nítrico sintasa
- CD8+: Célula linfocitaria T citotóxicas
- CD4+: Célula linfocitaria T complemento
- MICA: Secuencia A relacionada con el polipéptido MCH I
- MDSC: Células supresoras derivadas de los mieloides
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- ARG1: Arginasa 1
- FLIP: proteína asociada al fragmento estimulado a la apoptosis, y IL-1
- LXR-L: Ligando receptor X
- CDKN2A: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A
- CDK4: quinasa dependiente de ciclina 4
- MM: Melanoma
- SI: Sistema inmune

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado una enfermedad catastrófica debido a la afección provocada al organismo del paciente. Este término abarca a un grupo de enfermedades que afectan a cualquier parte del cuerpo, además se caracteriza por su propagación rápida formando metástasis en el huésped, lo que provoca la muerte, así describe el autor <sup>1</sup>.

A nivel mundial se han identificado diferentes tipos de neoplasias malignas, entre ellos el cáncer de piel<sup>1</sup>, La piel es el órgano más extenso del individuo con función protectora de agentes patógenos, radiaciones solares, productos químicos tóxicos que afectan directamente a la salud<sup>2</sup>.

Actualmente esta patología se ha vuelto un problema social de salud pública debido al aumento de casos diagnosticados sea de tipo melanoma o no melanoma. Es un tumor maligno originado a partir de una mutación genética durante la replicación de los melanocitos epidérmicos<sup>3</sup>. Se caracteriza por factores constitucionales como historial familiar, rasgos físicos, género y exposición a los rayos UV como factor ambiental<sup>3,4</sup>. El diagnóstico de cáncer de piel depende del daño recibido por ejemplo carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcomas y linfomas<sup>3,5</sup>.

El sol es una gran fuente de energía que hace posible la vida en nuestro planeta. Pero la acción de la radiación solar en el ser vivo posee efectos que influyen de forma importante sobre el cuerpo humano<sup>5</sup>.

La sobreexposición a los rayos solares causa quemaduras en la piel, inflamación, estrés oxidativo en el ADN, fotoenvejecimiento y supresión de la respuesta inmune, lo cual deriva en una hiperpigmentación hasta la inducción de malformaciones celulares<sup>5,6</sup>.

Las neoplasias malignas se originan por la baja participación del sistema de defensa del organismo, a causa de alteraciones recibidas por factores extrínsecos o intrínsecos, las células se alteran y modifica molecularmente, sin embargo el sistema inmune juega un papel importante en la formación del cáncer de piel<sup>4,7,8</sup>.

La respuesta inmunológica del organismo frente a las radiaciones solares se activa para defender y proteger la piel por medio de las respuestas innata y adaptativa para prevenir la formación de mutaciones celulares, cáncer y metástasis por medio procesos de inmunovigilancia e inmunomodulación<sup>4,9</sup>.

Ecuador se encuentra en la línea ecuatorial donde los rayos UV penetran con mayor intensidad produciendo un riesgo en la población, más aún en la ciudad de Quito por la penetración perpendicular de las radiaciones a causa del daño en la capa de ozono<sup>3,4,10</sup>. Según datos de Solca Guayaquil la tasa de incidencia de cáncer de piel ha aumentado con el pasar de los años, se reporta en el año 2016, 247 nuevos casos de cáncer de piel y en el año 2017, 335 casos cáncer de piel de tipo melanoma y no melanoma<sup>11</sup>.

## **2. OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el efecto de las radiaciones solares sobre las células de la piel mediante búsqueda de información científica para argumentar la respuesta inmunológica en el melanoma.

## **3. DESARROLLO**

### **3.1 Efectos de las rayos solares sobre la piel**

La epidermis es muy sensible ante la energía solar, en la mayoría de los casos de neoplasias malignas se producen por una exposición crónica a niveles: alto, muy alto o extremadamente alto según escala de índice solar UV de la OMS<sup>12</sup>. Sobre la tierra caen en diferentes longitudes los rayos ultravioleta visible, se diferencian tres tipos, dos de ellos causan alteraciones celulares, el UV(A) y UV(B); excepto los rayos UVC no tienen este mismo efecto debido a que son absorbidos por la capa de ozono<sup>12,13</sup>.

Las radiaciones UVB penetran la epidermis causando daño en el ADN de los melanocitos, mientras que las radiaciones UVA penetran la epidermis y llegan hasta la dermis pero no causan mutación de forma directa, estas radiaciones destruyen las fibras elásticas de la dermis produciendo un envejecimiento celular<sup>12,14</sup>.

Al exponerse las células de la piel a los rayos UV desarrolla alteraciones en las cadenas de ADN, uniéndose mediante enlaces covalentes a las bases nitrogenadas Timina-Timina, produciendo una mutación genética en los dímeros de pirimidina, durante la replicación de ADN; además otro error se forma cuando el ADN polimerasa aparee incorrectamente las bases nitrogenadas; es decir conjuga la adenina-citosina en lugar de guanina - adenina, alterando genéticamente el gen.<sup>14,15</sup>

A pesar de los daños recibidos en la célula, nuestro organismo es sabio e intenta reparar los daños sufridos en el ADN por mecanismos de reparación; con acción directa en la mutación, es decir, actúa la enzima fotoliasa induciendo una ruptura sobre los enlaces covalentes en los

dímeros de pirimidina T=T usando la luz como fuente de energía, y de forma indirecta, la escisión de nucleótidos, donde participa una endonucleasa formada por las proteínas UvrB Y UvrC a ambos lados de la zona de ADN dañada, previamente la proteína UvrA reconoce el daño y UvrD actúa como enzima helicasa que remueve la parte dañada para posteriormente el ADN polimerasa y ADN ligasa reparar la mutación causada por el sol<sup>14,15</sup>.

### ***3.2 Defectos moleculares en genes supresores tumorales y oncogenes***

El melanoma es la formación de múltiples mutaciones en las células de la piel, las que sufren alteraciones en su ciclo celular, proliferación desmedida de las células malignas, además de evadir la acción inmunológica provocando metástasis en la persona. Los defectos generados en los genes supresores tumorales se relacionan a los genes PTEN y BRAF, y los oncogenes heredados presentes en el melanoma son CDKN2A, CDK4<sup>4,16</sup>.

El gen CDKN2A codifica dos proteínas supresoras de tumores p16 INK4A Y p19ARF, que depende e interactúa con CDK4 y CDK6, las quinasas actúa en la transcripción G1-S del ciclo celular cuando reacciona con ciclinas de tipo D<sup>4,17</sup>. Cuando se activa las mutaciones en CDK4 permite la proliferación celular incontrolada y el crecimiento del tumor<sup>4,17</sup>

El gen PTEN codifica con fosfatasa que fosforila PIP2 a PIP3 disminuyendo la acción de la vía PI3k que promueve la proliferación celular, desarrollando metástasis<sup>4,17,18</sup>. El BRAF actúa en las vías de señalización que activa factores de transcripción, activa MEK, que influye en la actividad de BCL, y ERK, que estimula la proliferación y el MITF. El n-RAS interactúa con señalización de la vía MAPK y PI3K<sup>4,16</sup>. Otro protooncogén es c-kit (factor de tirosina cinasa) activa señales de la vía MAPK para transcribir el MITF.<sup>4,16</sup> El MITF influye en el desarrollo y la supervivencia de los melanocitos y actúa como un factor de transcripción mutando a la célula somática (melanocitos) originando células anormales o tumorales que eluden la respuesta inmunológica.<sup>4,16,18</sup>

El p53 al recibir las radiaciones ionizantes induce pulsos de activación, las células permiten que los niveles de proteína p53 actúen en reparar el daño del ADN y volver a entrar en el ciclo celular, pero también provoca la detención del ciclo celular y apoptosis<sup>14,19</sup>.

### ***3.3 Respuesta Inmunológica frente a radiaciones solares***

El sistema inmunitario actúa en defensa de agentes extraños y su constante vigilancia ayuda a evitar el desarrollo de las alteraciones celulares y moleculares causada por la intensidad de las radiaciones solares recibidas en la piel, pero durante procesos de inflamación el sistema inmunitario activa las respuestas inespecífica y específica para disminuir el entorno inflamatorio que favorece al proceso de oncogénesis<sup>20-22,25</sup>.

Sin embargo las mutaciones adquiridas y reparaciones hechas por el organismo de los daños recibidos, casi siempre queda una pequeña parte de mutaciones que desencadena en formación de células tumorales, pero cada nueva generación de células malignas replicadas poseen cualidades diferente a las anteriores, donde desarrollan formas de eludir la acción del sistema inmunológico, origina una masa tumoral que se multiplica y proliferar, adquiere la habilidad de inmunosuprimir el sistema inmune y originar la progresión del cáncer a otras partes del cuerpo<sup>20,21,23</sup>.

La inmunidad innata y adaptativa en forma conjunta actúan en las células de la piel, es decir los melanocitos ejercen defensa ante la radiaciones ultravioleta con acción rápida de forma específica, activa a las células natural killer, macrófagos; este proceso activa al complejo de histocompatibilidad de clase I ( MHC de clase I) emitiendo señalizaciones de antígenos a las células asesinas naturales induciendo la apoptosis<sup>9,21,22</sup>.

La inmunidad específica implica la respuesta de memoria a antígenos específicos presentados por células malignas, al igual que la respuesta inespecífica intervienen moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase I, los linfocitos T CD8+ a través de receptores específicos se une a las CPA lo que provoca liberación de perforina y granzimas ejerciendo la muerte celular<sup>9,21</sup>.

#### 4. DISCUSIÓN

Las respuestas inmunitarias endógenas se activan al reconocer células tumorales, lo que activa la cascada de inmunoección, nuevo término adoptado para describir el proceso evolutivo del cáncer, es decir, es un proceso continuo durante la tumorigénesis en el que el sistema inmunitario protege contra el desarrollo de los tumores y promueve su crecimiento, así describe los autores<sup>9,24,25</sup>.

Las tres fases de la inmunoección son la eliminación, el equilibrio y el escape, puede observar en anexos (Figura 1), durante la fase de eliminación, las células malignas activan a células de la inmunidad innata y adaptativa que trabajan conjuntamente para detectar y destruir la presencia de un tumor en desarrollo antes de que se manifieste clínicamente.<sup>9,20,22</sup>.

Según Matthew D. Vesely, en la fase de equilibrio se forma una resistencia inmunitaria adaptativa que reconoce a las células tumorales, las células tumorales pueden quedar funcionalmente inactivas y permanecer clínicamente inaparentes durante la vida del huésped<sup>22,23</sup>, sin embargo las células malignas suelen contrarrestar un ataque inmunitario en curso con la regulación o el reclutamiento de sustancias inmunosupresoras, lo que da lugar a una respuesta disfuncional a nivel local dentro del EMT, permitiendo el escape del control inmunológico, que es la tercera fase de la inmunoección<sup>9,20,21,23</sup>.

Según el autor León J. y Restrepo C. Velazquez 2012, describen la respuesta inmunológica frente al cáncer<sup>4</sup>, ambos están de acuerdo que poseen mecanismo efectores humorales y celulares que involucran ambas respuestas del SI(sistema inmune), pero para obtener éxito frente al cáncer depende de la actividad coordinada de los mecanismos efectores que erradicar las células malignas, además del control y duración de su respuesta frente a antígenos extraños<sup>16,23-25</sup>.

Durante la respuesta innata los mecanismo efectores son: el sistema de complemento, las citocinas proinflamatorias, los interferones tipo I y los mecanismos efectores de respuesta adquirida activan la acción fagocítica de células como los macrófagos y neutrófilos, la citotoxicidad mediada por las células NK, son de vital importancia en el control de neoplasias malignas por parte del S<sup>16,21,24,25</sup>.

Por otra parte, en forma general la respuesta innata actúa cuando los melanocitos ejercen defensa ante las radiaciones ultravioleta, produce melanina por medio de la síntesis en los melanosomas que son transferidos a los queratinocitos dando la pigmentación, los

queratinocitos expresan moléculas del complejo de histocompatibilidad, además de moléculas de reconocimiento a patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMPs), estos patrones activaran a receptores de antígenos que da lugar al sistema inmune<sup>21,23-25</sup>.

Las células natural killer o macrófagos que promueven la protección del huésped al eliminar melanocitos que expresan antígenos no propios o alterados emiten señales de antígenos a las células asesinas naturales emitidas por el complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC de clase I) que induce la apoptosis por mecanismos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o por gránulos citoplasmáticos como perforinas o granzimas<sup>9,21,23-25</sup>.

Varios tipos de células sirven de enlace evolutivo entre la inmunidad innata y adaptativa, entre estas incluyen células dendríticas (melanocitos), células T regs, macrófagos, y células NKT. Las células NKT son capaces de identificar y unirse a lípidos o glicolípidos propios o ajenos a través de la expresión de la molécula CD1 en las CPA, secretando citocinas como IL-12 y el INF- $\gamma$  para ejecutar el proceso de muerte celular programada<sup>9,21,23-25</sup>.

Siguiendo con el proceso evolutivo del cáncer, de las células del sistema inmune adquirido a diferencia del innata, esta posee dos poblaciones específicas los linfocitos B y los T<sup>24,25</sup>, ambas poblaciones comparten una especificidad en el reconocimiento de antígenos pero según el Pankita H. Pandya, describe a los antígenos procesados asociados al tumor son presentados por moléculas del CMH de clase II y clase I en las células presentadoras de antígenos al receptor de las células T específicas de antígenos en las células T CD4<sup>+</sup> o en las células T CD8<sup>+</sup> para posterior formar la célula de memoria<sup>9,24,25</sup>.

El crecimiento del tumor neoplásico depende del desprendimiento del cáncer primario, y viajar a través del flujo sanguíneo o linfático, estas células cancerosas desprenden enzimas metaloproteinasas que alteran la matriz extracelular de la membrana y migra por acción quimiotaxis para comenzar la angiogénesis<sup>20,21,25</sup>. Las células inmunosupresoras secretan moléculas que permiten su expansión, a causa de la baja presencia de antígenos en HCM de clase I aumenta los mediadores antiapoptóticos como CTLA-4, PD-L1, IL-10, IL-8, IL-6, TGF- $\beta$ , IDO ver en anexos (Figura 2)<sup>4,9,25</sup>.

Durante el proceso de escape tumoral, los autores describen que las células malignas se debe a un ambiente inmunosupresor del tumor en el EMT que inhibe las respuestas inmunitarias naturales y la resistencia, es decir los linfocitos T activados expresan al receptor inmunitario PD-1, y posterior acoplamiento de PD-1 en los linfocitos T activados con B7-H1 (PD-L1)

expresado en células malignas y da lugar al deterioro de la acción directa de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> <sup>9,21,23-25</sup>.

En el melanoma se han identificado dos tipos de disfunciones inmunológicas, una con infiltración de linfocitos denominada tumor caliente y otra sin ella conocido como tumor frío, cuando el melanoma presenta una sobreexpresión de B7-H1 se considera un tumor caliente mientras que al restringir el acceso de las células T y parece no presentar inflamación es un tipo de tumor frío, así describen Renee B. Chang y Matthew D. Vesely<sup>21,22</sup>.

En la mayoría de los melanomas diagnosticados se ha identificado características específicas que presentan las células y moléculas frente a la respuesta inmune, observar en anexos (Figura 3), se describe las alteraciones que forma el melanoma en el huésped<sup>9,16</sup>. En el melanoma presenta durante su desarrollo expresiones alteradas de antígenos en las células neoplásicas, estas emanan señales negativa hacia el complejo de histocompatibilidad que afectan la acción pertinente de la respuesta inmunitaria, es decir los linfocitos T, células NK, macrófagos no pueden batallar frente a células tumorales<sup>9,21-24</sup>

Asimismo, las alteraciones celulares existentes en el melanoma como la función de los macrófagos, los macrófagos activados presenta dos grupos los M1 y M2, M1 producen iNOS, IL-12, y TNF- $\alpha$  promueven la supresión del tumor mientras que M2 promueve la expansión del tumor por medio de los vasos sanguíneos (VEGF) y, producen Arginasa, IL-10, TGF- $\beta$  y la prostaglandinas<sup>4,21,23</sup>

La IL-10 es una citocina que inhibe la acción de los macrófagos y de las células dendríticas, la respuesta de la inmunidad del huésped, y la síntesis de IL-12 por macrófagos, la cual es un estímulo para la secreción de IFN  $\gamma$ ; además, inhibe la expresión de coestimuladores y de moléculas HLA de clase II<sup>9,17,21,23</sup>

El TGF- $\beta$  inhibe la proliferación y activación de linfocitos<sup>9,23</sup>. El CTLA 4 es una proteína expresada en población de linfocitos T CD4<sup>+</sup> denominados reguladores, la membrana de los linfocitos T efectoras de la inmunidad activados reciben una señal de regulación negativa y proliferación linfocitaria, “apagándose” una vez que su función ya no es necesaria<sup>9,16</sup>.

Las investigaciones realizadas a lo largo de los años han permitido buscar nuevas formas de combatir el cáncer, no solo a través de quimioterapias y radioterapias, sino que gracias a la acción de los científicos en hallar nuevas maneras de contrarrestar la acción biológica del cáncer en el organismo, se han propuesto inmunoterapias, y el melanoma es uno de los primeros cánceres en realizar estudios sobre su mecanismo de escape tumoral para reconocer los inmunosupresores dominantes para actuar sobre ellos<sup>7,9,22,25</sup>.

La inmunoterapia se enfoca en administrar al paciente terapias de anti-antígenos, por ejemplo según Matthew D. Vesely la terapia de anti PD tiene una relación favorable entre la respuesta tumoral objetiva y toxicidad sistémica aunque el IFN- $\alpha$ , la IL-12, y el anti CTLA-4 potencia la activación inmunitaria general lo que desencadena dentro del microentorno tumoral una acción inmunológica que contrarresta el cáncer<sup>7,9,22</sup>. Aunque igual que en los otros métodos para combatir el cáncer, se sigue estudiando los efectos adversos que puede presentar la inmunoterapia con respecto al inmunosupresor dominante<sup>7,9,22</sup>.

## 5. CONCLUSIÓN

El melanoma es un tipo de cáncer de piel, que se origina por alteración genética heredada o por acción directa de radiaciones solares, debido al déficit de la acción de la P53 en el génesis de la célula, los daños recibidos en el ADN generan mutaciones que no son eliminadas por esta proteína, no desarrollando su función apoptótica, lo que desencadena en una respuesta inmunológica frente a células anormales o cancerosas.

La respuesta inmunológica es ejecutada bajo la respuesta innata como primera línea de defensa, sin embargo no es capaz de reducir en su totalidad la acción cancerosa tal que recluta células especializadas de la respuesta adaptativa para suprimir su proliferación. En cambio las células malignas logran evadir la inmunovigilancia gracias al no presentar antígenos tumorales pasando desapercibidos para los linfocitos citotóxicos y la alteración en señales de acción inhibitoria de células dendríticas, macrófagos y células natural killer.

Los biomarcadores presentes en el melanoma que son independientes y sirven para tratar a las personas con esta patología, cada uno de los ligandos y antígenos estudiados son importantes en el desarrollo de metástasis porque se puede examinar un acción inmunoterapéutica a través de la elección correcta del biomarcador inmunosupresor con el fin de que el sistema inmune actúe frente al cáncer de forma efectiva y extermine el tumor maligno, como por ejemplo el ligando PD-1(Ligando 1 de la muerte programada) que inhibe la acción de las células T CD8+, se expresa en el melanoma durante la fase de escape, el CTLA-4 y ejerce acción inmunosupresora en los linfocitos T CD8+ .

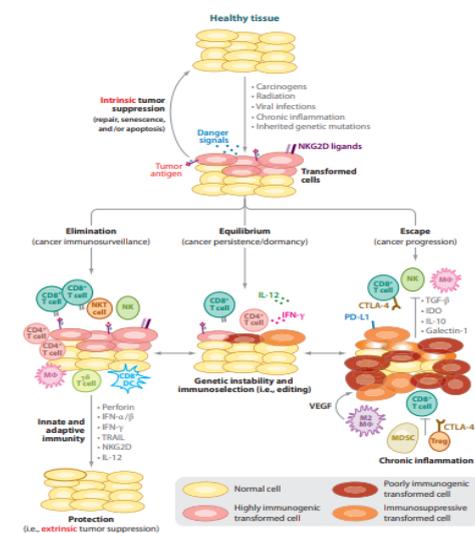
## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hernández Sequeira Sergio David Ramírez Castellanos Nataly Alexandra Wandurraga Vargas Juan Camilo. Fisiopatología del Cáncer, UNIDADES TECNOLÓGICAS DE SANTANDER, 28 de noviembre de **2020**.
- (2) Dorado, J. G.; Fraile, P. A. *Anatomía y fisiología de la piel*; Integral, P., (3), X., Eds.; \*\*Medicina Familiar y Comunitaria. Clínica Dermatológica. Salamanca, **2021**; pp 156.e1-e156.e13.
- (3) Tarriba, J. E. T.; Plata, A. M.; Baldin, A. V.; Campo, A. A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Médica Grupo Ángeles*. **2017**, pp 154-160. <https://doi.org/10.35366/72354>.
- (4) Restrepo, C.; Velásquez, M. M. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. *rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dematol.* **2012**, 20 (2), 161-172. <https://doi.org/10.29176/2590843x.225>.
- (5) Garnacho Saucedo Gloria M. Salido Vallejo Rafael Moreno Giménez José Carlos. Efectos de la radiación solar y actualización en fotoprotección. *Anales de Pediatría* **2020**, 92 (6), 377.e1-e377.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.014>.
- (6) Miguel, V. L. K. E. Estrés oxidativo, carcinogénesis cutánea por radiación solar y quimioprotección con polifenoles. *Pieleg. Polozna* **2012**, 27 (8), 446-452. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2011.11.015>.
- (7) Lacy, K.; Alwan, W. Skin cancer. *Medicine*. **2013**, pp 402-405. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.04.008>.
- (8) Davis, D. S.; Robinson, C.; Callender, V. D. Skin Cancer in Women of Color: Epidemiology, Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Int J Womens Dermatol* **2021**, 7 (2), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.01.017>.
- (9) Pandya, P. H.; Murray, M. E.; Pollok, K. E.; Renbarger, J. L. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res* **2016**, 2016, 4273943. <https://doi.org/10.1155/2016/4273943>.
- (10) Carlos Torres Freire Dr. José Yépez Maldonado. PIEL. En *EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN QUITO 2011-2015*; Yépez, P. C. J., Ed.; **2019**; Vol. 16, pp 54-59.
- (11) Jaramillo-Feijoo, L. E.; Puga-Peña, G. R.; Tanca-Campo, J. P.; Quinto-Briones, R. M.; Real-Cotto, J. J. Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. *Rev. cuba. med. gen. integral* **2019**, 35 (2), 1-14.
- (12) Siguas, O. J. R.; Roque Siguas, O. J. Estudio de la incidencia de los rayos ultravioletas

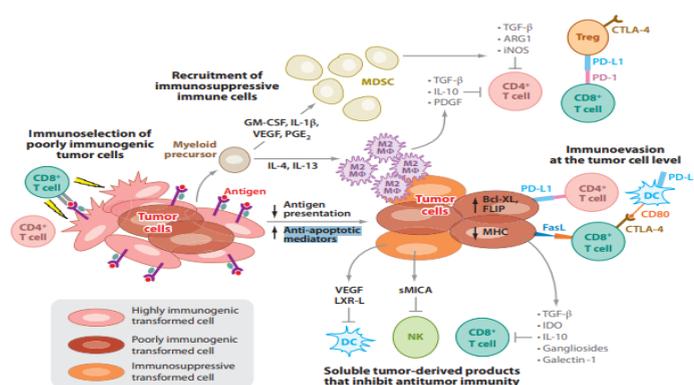
- (uv) en la localidad de Ayacucho - sus consecuencias. *Investigación*. **2018**.  
<https://doi.org/10.51440/unsch.revistainvestigacion.2018.2.94>.
- (13) Mohania, D.; Chandel, S.; Kumar, P.; Verma, V.; Digvijay, K.; Tripathi, D.; Choudhury, K.; Mitten, S. K.; Shah, D. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2017**, *996*, 71-87. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_7).
- (14) Lam-Vivanco, A.; Espinoza-Carrión, F.; Luna, J. S.; García-González, C. Incidencia de cáncer de piel en población de Machala, Ecuador. //Incidence of lean cancer in the population of Machala, Ecuador. *Ciencia Unemi* **2018**, *11* (27), 78-86. <https://doi.org/10.29076/issn.2528-7737vol11iss27.2018pp78-86p>.
- (15) Vázquez-Ramos, J. Reparación del ADN: un asunto de vida...y de Premios Nobel. *Educación Química*. **2016**, pp 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.02.002>.
- (16) Acosta, Á. E.; Fierro, E.; Velásquez, V. E.; Rueda, X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* **2009**, *17* (2), 87-108.
- (17) Picco, M. E.; Fernandez, N. B.; Lopez Bergami, P. R. Melanoma: Diagnóstico, evolución y tratamiento bajo una perspectiva molecular. **2010**.
- (18) Chen, D. S.; Mellman, I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* **2013**, *39* (1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>.
- (19) Hafner, A.; Bulyk, M. L.; Jambhekar, A.; Lahav, G. The Multiple Mechanisms That Regulate p53 Activity and Cell Fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2019**, *20* (4), 199-210. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>.
- (20) Rangwala, S.; Tsai, K. Y. Roles of the immune system in skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2011, pp 953-965. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10507.x>.
- (21) Chang, R. B.; Beatty, G. L. The Interplay between Innate and Adaptive Immunity in Cancer Shapes the Productivity of Cancer Immunosurveillance. *J. Leukoc. Biol.* **2020**, *108* (1), 363-376. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0320-475R>.
- (22) Vesely, M. D.; Chen, L. Normalization Cancer Immunotherapy for Melanoma. *J. Invest. Dermatol.* **2020**, *140* (6), 1134-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.005>.
- (23) Vesely, M. D.; Kershaw, M. H.; Schreiber, R. D.; Smyth, M. J. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. *Annu. Rev. Immunol.* **2011**, *29*, 235-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
- (24) León, J. de; de León, J.; Universidad de San Martín de Porres; Facultad de Medicina Humana; de Investigaciones, I.; de Infectología y Inmunología. Lima, C. de I.; Perú; Pareja, A.; Universidad de San Martín de Porres; Facultad de Medicina Humana; de

- Investigaciones, I.; de Infectología y Inmunología. Lima, C. de I.; Perú. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico (Lima)*. **2018**, pp 80-89. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>.
- (25) León, J. de; de León, J.; Universidad de San Martín de Porres; Facultad de Medicina Humana; de Investigación, I.; de Infectología e Inmunología. Lima, C. de I.; Perú; Pareja, A.; Universidad de San Martín de Porres; Facultad de Medicina Humana; de Investigación, I.; de Infectología e Inmunología. Lima, C. de I.; Perú. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horizonte Médico (Lima)*. **2019**, pp 84-92. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.11>.
- (26) Abul K. Abbas & Andrew H. Lichtman & Shiv Pillai. *Inmunología celular y molecular*; Elsevier, Ed.; Elsevier, **2018**; Vol. 9.

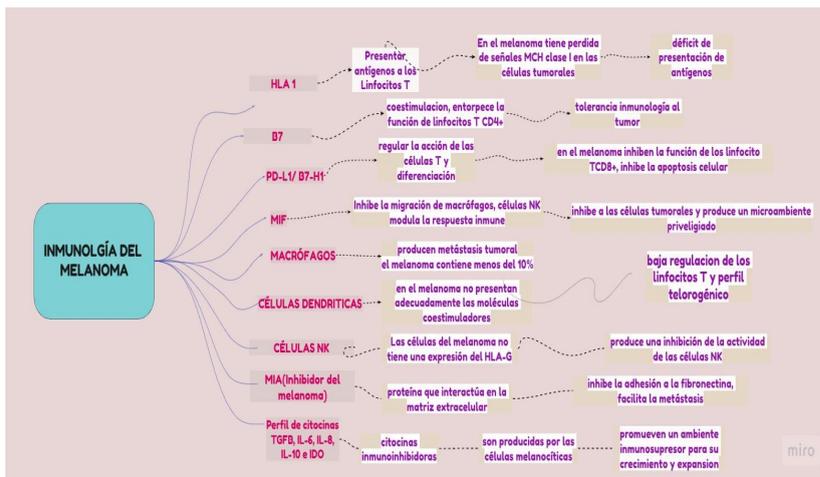
## 7. ANEXOS



**Fig 1. Inmunoección del Cáncer.-** El mecanismo de defensa del sistema inmunitario frente a agentes patógenos, inmunovigilancia actúan diferentes células del sistema inmune innata y adaptativa buscando alguna alteración celular que desemboca en una acción de apoptosis celular o un equilibrio homeostático que no deje desarrollar las células tumorales, sin embargo debido a las variaciones genéticas de las células malignas adquirieron la capacidad de convertirse en immuno-evasivos y escapar del estado de equilibrio para expandirse y volverse perjudiciales para el huésped.<sup>9,30</sup>



**Fig 2. Mecanismo de Escape de las células tumorales:** las células neoplásicas generan una red inmunosupresora que logran escapar inmunológicamente, a través de los mecanismos de evasión como la pérdida de señalización celular de MHC de clase I, (β2m, LMP2 y LMP7 y el desarrollo de insensibilidad a IFN-γ o IFN-α/β por parte de las células tumorales que impide la eliminación mediada por células T citotóxicas, Tregs.<sup>9,28</sup>



**Fig 3. Agentes Inmunosupresores presentes en MM<sup>27,28</sup>.**- los procesos extrínsecos e intrínsecos alteran la señalización entre las respuestas inmunes emanando respuestas inmunosupresoras de células malignas hacia moléculas del sistema de defensa.