



Revisión

Células mieloides supresoras: potencial vínculo entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón

Sergio Scrimini^{a,b,c}, Jaume Pons^{a,b,d} y Jaume Sauleda^{a,b,c,*}^a Hospital Universitari Son Espases - Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España^b Centro de investigación biomédica en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Palma de Mallorca, España^c Servicio de Neumología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España^d Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2015

Aceptado el 7 de julio de 2015

On-line el 29 de agosto de 2015

Palabras clave:

Inmunoección del cáncer

Inmunidad antitumoral

T-cell receptor zeta

Arginasa 1

Keywords:

Cancer immunoection

Antitumor immunity

T-cell receptor zeta

Arginase 1

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón (CP) son enfermedades prevalentes y representan causas principales de morbilidad a nivel global. Existe firme evidencia que demuestra que la EPOC es un factor de riesgo independiente de CP. La inflamación crónica juega un rol patogénico significativo en el desarrollo de las comorbilidades en la EPOC, y en particular en el CP. Diferentes mediadores inflamatorios celulares y moleculares promueven la tumorigénesis e inhiben la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y eliminar células premalignas y malignas, proceso conocido como inmunovigilancia tumoral. Esta alteración de la inmunidad antitumoral se debe en parte a la expansión de las células mieloides supresoras (*myeloid derived suppressor cells* [MDSC]), que se caracterizan por suprimir la función efectora antitumoral de linfocitos T mediante la reducción de la expresión del *T-cell receptor ζ* (TCR ζ) a través del catabolismo de la L-arginina. Los pacientes con EPOC y CP comparten un patrón similar de aumento y activación de las MDSC circulantes asociado a la reducción de la expresión del TCR ζ y a la alteración de la función de los linfocitos T periféricos. Los objetivos de este artículo son revisar la evidencia sobre la asociación entre EPOC y CP, y analizar cómo la acumulación de MDSC podría alterar la inmunovigilancia tumoral en la EPOC y favorecer el desarrollo de CP.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Myeloid-Derived Suppressor Cells: Possible Link Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer (LC) are prevalent diseases and are a leading cause of morbidity and mortality worldwide. There is strong evidence to show that COPD is an independent risk factor for LC. Chronic inflammation plays a significant pathogenic role in COPD comorbidities, particularly in LC. On the one hand, cellular and molecular inflammatory mediators promote carcinogenesis and, on the other, chronic inflammation impairs the capacity of the immune system to identify and destroy pre-malignant and malignant cells, a process known as tumor immune surveillance. This altered antitumor immunity is due in part to the expansion of myeloid-derived suppressor cells (MDSC), which are characterized by an ability to suppress the antitumor activity of T-cells by downregulation of the T-cell receptor ζ chain (TCR ζ) through the catabolism of L-arginine. COPD and LC patients share a common pattern of expansion and activation of circulating MDSC associated with TCR ζ downregulation and impaired peripheral T-cell function. The objectives of this study were to review the evidence on the association between COPD and LC and to analyze how MDSC accumulation may alter tumor immune surveillance in COPD, and therefore, promote LC development.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaume.sauleda@ssib.es (J. Sauleda).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón (CP) son enfermedades prevalentes y representan causas principales de morbilidad a nivel global¹. La EPOC afecta aproximadamente a un 10% de la población mundial adulta², con similar prevalencia en España³, y se prevé que se constituirá en la tercera causa de muerte y discapacidad en 2020⁴. El CP es la primera causa de mortalidad por cáncer tanto en mujeres como en hombres^{5,6}. La supervivencia a los 5 años es pobre y varía entre un 6-14% en hombres y un 7-18% en mujeres⁷.

La EPOC se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas y del parénquima pulmonar secundaria a la inhalación de gases y partículas nocivas, principalmente el humo del tabaco. Las comorbilidades y las exacerbaciones contribuyen a la gravedad de la enfermedad^{8,9}.

Las manifestaciones sistémicas y las comorbilidades influyen críticamente en la presentación clínica, en la evolución y en el pronóstico de la enfermedad, independientemente del grado de obstrucción al flujo aéreo^{10,11}.

En los últimos años se ha evidenciado el rol patogénico de la inflamación crónica en el desarrollo de las comorbilidades en la EPOC, y en particular en el desarrollo del CP, una de las patologías más relevantes que puede desarrollarse y causa de muerte frecuente en estos pacientes¹²⁻¹⁴. La inflamación crónica juega un papel prominente en el proceso de desarrollo tumoral mediante una amplia variedad de mecanismos que, por un lado, promueven la tumorigénesis y, por otro, inhiben la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y eliminar células premalignas y malignas, proceso conocido como inmunovigilancia tumoral¹⁵⁻¹⁷. La profunda alteración de la mielopoiesis, la expansión de células mieloides supresoras, llamadas «*myeloid derived suppressor cells*» (MDSC, por sus siglas en inglés), y su efecto supresor sobre los principales efectores antitumorales, los linfocitos T y *natural killer cells* (NK), son fenómenos asociados a cáncer como mecanismo de evasión de la inmunidad antitumoral, y también a procesos inflamatorios crónicos de naturaleza no neoplásica, como enfermedades infecciosas, inflamatorias y patología por desregulación inmune^{16,18,19}. Nuestro grupo y otros han demostrado que los pacientes con EPOC presentan también expansión y activación de las MDSC circulantes asociado a disfunción de linfocitos T^{20,21}. Partiendo de estas observaciones, la pregunta que surge es: ¿existe una alteración de la inmunovigilancia tumoral en los pacientes con EPOC como consecuencia de la expansión de las MDSC que explique, en parte, la alta incidencia de CP? Los objetivos de este artículo son revisar los estudios que verifican la asociación entre EPOC y CP, y analizar cómo el aumento de MDSC podría alterar la inmunovigilancia tumoral en la EPOC.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica como factor de riesgo de cáncer de pulmón

Si bien el humo de tabaco es el principal factor de riesgo para el CP y EPOC, no todos los fumadores desarrollan estas enfermedades y, significativamente, los pacientes que desarrollan EPOC muestran mayor riesgo de presentar CP, independientemente de la intensidad de la exposición al humo de tabaco, de la edad y del sexo²². Estudios de distinta metodología han confirmado la asociación entre EPOC y CP (tabla 1). En estudios transversales se ha reportado una prevalencia de EPOC en los casos diagnosticados de CP de aproximadamente entre el 40 al 70%²³⁻²⁵. El estudio de Young et al.²⁵ ha evidenciado que alrededor de un 50% de los pacientes con CP tienen EPOC como enfermedad coexistente en comparación con la prevalencia de EPOC del 8% en los controles fumadores, lo cual

sugiere que un desproporcionado número de casos de CP ocurre en fumadores con EPOC preexistente. Estudios prospectivos longitudinales confirmaron también la alta incidencia de CP en pacientes con EPOC. En el metaanálisis de Wasswa-Kintu et al.²⁶ se incluyeron estudios poblacionales, prospectivos, de gran número de participantes (>5.000) y ajustados por factores de confusión (edad, raza, intensidad de exposición al humo de cigarrillo)²⁷⁻³⁰. En total, el análisis incluyó 204.990 participantes, de los cuales 6.185 desarrollaron o murieron por CP en un período de seguimiento de entre 9 a 18 años. Los participantes con mayor deterioro de la función pulmonar tuvieron mayor riesgo de desarrollar CP, aunque también aquellos con función pulmonar más preservada (FEV1 pred. del 80-100%) presentaron alto riesgo de presentar CP. Esta relación fue más notable incluso en mujeres que en hombres²⁶. En un estudio más pequeño, no poblacional, de De Torres et al.³¹ reportaron que la incidencia de CP fue mayor en pacientes con obstrucción leve-moderada de la función pulmonar basal. En el estudio de Skillrud et al.³² la tasa acumulada en 10 años de desarrollo de CP fue del 8% en los casos (sujetos con FEV1 ≤ 70%) versus el 2% en los controles. La asociación entre bronquitis crónica y enfisema y mortalidad por CP fue también confirmada en una gran cohorte poblacional de sujetos no fumadores³³.

Otros investigadores exploraron en 2 estudios longitudinales la relación entre ambos componentes de la EPOC —obstrucción de la vía aérea y enfisema pulmonar— de forma independiente con el riesgo de CP. Sus resultados demuestran que incluso en ausencia de obstrucción al flujo aéreo, la presencia de enfisema incrementa sustancialmente el riesgo de CP, confirmando una relación independiente entre ambos^{34,35}. Zurawska et al.³⁶ revisaron estos estudios y otros 4 de distinto diseño (casos y controles). El riesgo relativo (RR) para CP de acuerdo con la presencia de «cualquier grado de enfisema» reportado por radiólogos (análisis semicuantitativo) fue del 1,9 al 4,9, con un RR total de 2,34 (IC95%, 1,46-3,76). Con el objetivo de explorar la relación entre marcadores de inflamación sistémica y las comorbilidades de la EPOC, el estudio de una cohorte prospectiva de base poblacional demostró que la elevación simultánea de la proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno y leucocitos se asoció a un riesgo aumentado de comorbilidades, incluyendo CP, de entre 2 a 4 veces³⁷. Toda esta evidencia sugiere que la inflamación crónica desempeña un rol relevante como vínculo patogénico entre la EPOC y el CP^{12,13}.

Inmunoedición e inmunovigilancia tumoral

La idea de que el sistema inmunitario tiene la capacidad de eliminar células tumorales fue propuesta hace más de 100 años por Paul Ehrlich³⁸. Posteriormente, debido al mayor conocimiento del sistema inmunitario y a la demostración de la existencia de antígenos tumorales³⁹, resurgió el concepto del control inmunitario del cáncer. Burnet y Thomas introdujeron la hipótesis de la inmunovigilancia tumoral, concepto que sostiene que la inmunidad previene el desarrollo de cáncer en un huésped inmunocompetente, actuando como un supresor extrínseco del tumor^{15,17,40-43}. Las células premalignas y malignas expresan antígenos específicos (moléculas antigénicas específicas del tumor) o antígenos asociados al tumor (moléculas expresadas de forma diferente por células tumorales y células normales). Estos antígenos tumorales pueden ser reconocidos y procesados por células presentadoras de antígenos (CPA) y presentados a linfocitos T que eliminan estas células malignas^{44,45}.

Sin embargo, a pesar de la inmunovigilancia tumoral, algunas células tumorales pueden escapar a la respuesta inmunitaria y desarrollar tumores que coexisten con un sistema inmunitario activo que incluso, y paradójicamente, puede favorecer su crecimiento y modular su inmunogenicidad («editar el tumor»)^{43,46,47}. La noción de que el sistema inmunitario puede por un lado proteger

Tabla 1

Características de los principales estudios sobre asociación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón (CP)

Autor	Año	Tamaño muestral	Diseño	Tiempo de seguimiento (años)	Outcome
Congleton y Muers ²³	1995	57 pacientes con CP	Transversal	–	Prevalencia de EPOC: 49%
Loganathan et al. ²⁴	2006	294 pacientes con CP	Transversal	–	Prevalencia de EPOC: Hombres: 72,8% Mujeres: 52,5% OR: 0,41 (IC 95%, 0,25-0,67; p=0,0003)
Young et al. ²⁵	2009	301 pacientes con CP 301 controles apareados	Transversal	–	Prevalencia de EPOC en pacientes con CP: 50% Prevalencia de EPOC en controles apareados sin CP: 8% p ≤ 0,001
Skillrud et al. ³²	1986	226	Longitudinal	10	Incidenca acumulada a 10 años: 8,8% (casos) vs 2% (controles)
Van den Eeden y Friedman ²⁸	1992	171.311	Longitudinal	9	Incidenca quintil 1: FEV1 pred ≤ 66% RR Hombres: 1,86 (IC 95%, 1,73-2,64) RR Mujeres: 1,95 (IC 95%, 0,32-11,70)
Hole et al. ²⁹	1996	15.411	Longitudinal	15	Mortalidad quintil 1: FEV1 pred ≤ 73% RR Hombres: 2,53 (IC 95%, 1,68-3,82) RR Mujeres: 4,39 (IC 95%, 1,86-10,38)
Mannino et al. ³⁰	2003	5.402	Longitudinal	18	Incidenca-mortalidad: RR: 2,8 (IC 95%, 1,8-4,4)
Turner et al. ³³	2007	448.600 no fumadores	Longitudinal	20	Mortalidad: HR: 2,44 (IC 95%, 1,22-4,90)
De Torres et al. ³⁴	2007	1.166	Longitudinal	5	Incidenca: RR pacientes con enfisema: 3,33 (IC 95%, 1,41-7,85) RR pacientes con enfisema sin obstrucción vía aérea: 4,33 (IC 95%, 1,04-18,16)
Wilson et al. ³⁵	2008	3.638	Longitudinal	3,7	Incidenca: RR pacientes con enfisema: 3,56 (IC 95%, 2,21-5,73) RR pacientes con enfisema sin obstrucción vía aérea: 3,14 (IC 95%, 1,91-5,15)

al huésped del desarrollo de cáncer, pero por otro también determinar su inmunogenicidad y hasta promover su crecimiento, es la base de una hipótesis más compleja e integradora de la intrincada relación entre cáncer e inmunidad: la inmunoección del cáncer. Este nuevo concepto incluye 3 fases secuenciales: eliminación, equilibrio y escape^{43,47} (fig. 1).

En la fase de eliminación, previamente descrita como inmunovigilancia tumoral, el sistema inmunitario innato y el adaptativo detectan y destruyen células transformadas mucho antes de que el tumor sea clínicamente evidente. Mediadores que actúan como «señales de peligro», como interferón tipo 1 (Type I INFs) son inducidos precozmente por las células tumorales. Estas citoquinas activan las CPA y promueven la acción de linfocitos T CD4+ *helper* y CD8+ citotóxicos, que son los principales efectores de la inmunidad adaptativa antitumoral⁴³. Las moléculas de stress celular expresadas en la superficie de las células tumorales enlazan receptores de activación de células de la inmunidad innata, como macrófagos y células NK, que liberan moléculas citolíticas⁴³.

Si la eliminación de las células transformadas es completa, el huésped permanece libre de tumor, pero si es incompleta, las células tumorales no destruidas inician una fase de equilibrio, en la cual el sistema inmunitario adaptativo previene el crecimiento tumoral manteniendo a las células tumorales residuales en estado de latencia, pudiendo residir en el huésped por décadas sin causar enfermedad. En esta etapa, como consecuencia de la presión selectiva constante de la inmunidad adaptativa sobre células genéticamente inestables, emergen variantes celulares «editadas» que son: a) menos inmunogénicas y, por lo tanto, menos sensibles a los detectores y efectores inmunes, y b) inducen un estado local y sistémico de inmunosupresión antitumoral a través de una gran variedad de mecanismos asociados al proceso inflamatorio crónico causado por el mismo cáncer y conocidos como mecanismos de escape tumoral. En la fase de escape, la proliferación, la progresión y

la diseminación del tumor no pueden ser bloqueadas por el sistema inmunitario y el cáncer se transforma en enfermedad clínicamente evidente^{15,43,47}. Las estrategias que emplean los tumores para establecer un ambiente de inmunoprivilegio local y sistémico son variadas y complejas. Entre otras se incluyen la alteración de los mecanismos de presentación de antígenos tumorales, la elaboración de factores inmunosupresores como el *transforming growth factor β* (TGF-β) y el ligando FAS soluble, expansión de linfocitos T reguladores (T reg), defectos de la señalización proximal del receptor del linfocito T (TCR) por disminución de la expresión de la subunidad zeta (TCR ζ) y una profunda alteración de la mielopoiesis que se traduce en defectos de las células presentadoras de antígenos (CPA), principalmente las células dendríticas, y acumulación de las MDSC^{18,48,49}.

Inflamación crónica e inmunosupresión: rol de las myeloid derived suppressor cells

Diversos procesos de etiología no tumoral, como enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunitarias, presentan, de forma similar al cáncer, un patrón de inflamación crónica asociada a inmunosupresión, fenómeno mediado en parte por las MDSC^{18,50}. La participación de las MDSC en enfermedades respiratorias como asma, neumonía y fibrosis quística ha sido reportada recientemente⁵¹⁻⁵⁴. Las MDSC constituyen una población morfológicamente heterogénea de células producidas en la médula ósea en diferentes estadios de diferenciación y maduración, caracterizadas por la capacidad de suprimir la función de diferentes componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo como células NK, linfocitos T CD4+, CD8+, células dendríticas y macrófagos¹⁸, inicialmente descritas 40 años atrás como «supresores naturales» en modelos animales de tumores en los que se asociaba a la disfunción de linfocitos citotóxicos⁵⁵. Citoquinas y factores solubles como GM-CSF, G-CSF, M-CSF, SCF, INF-γ, IL-1β, VEGF e IL-3 se liberan

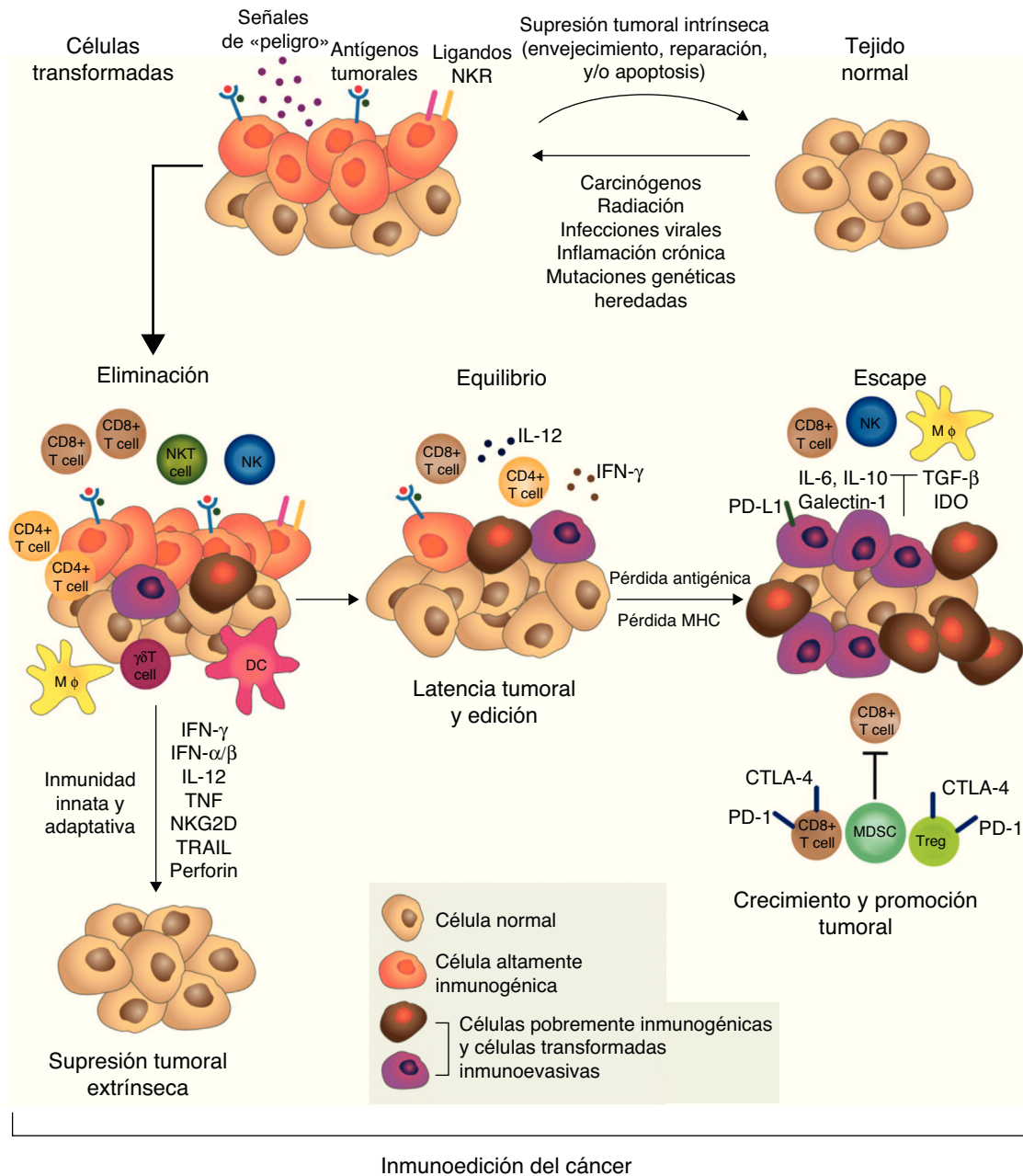


Figura 1. El concepto de inmunoedición del cáncer engloba la relación entre el sistema inmunitario y las células transformadas y malignas incluyendo 3 fases: eliminación o inmunovigilancia tumoral, equilibrio y escape. Para mayor explicación, ver texto. Figura reproducida de: Schreiber et al.⁴³, con la autorización de AAAS.

en la patología inflamatoria y tumoral mencionada previamente y condicionan la mielopoiesis aumentando la proliferación de precursores mieloides y bloqueando parcialmente su diferenciación. Este fenómeno resulta en la acumulación de MDSC, que luego migran a órganos linfoides secundarios y tejidos, donde ejercen su función supresora. Las MDSC utilizan una variedad de mecanismos para modular la respuesta inmunitaria, entre ellos, mediante la reducción de un nutriente crítico para la función de los linfocitos T, el aminoácido L-arginina. Las MDSC liberan al microambiente tisular y a la circulación la enzima arginasa 1 (ARG 1), que degrada la L-arginina. La disminución de este aminoácido causa reducción de la expresión de TCR ζ , inhibiendo la proliferación y la producción de citoquinas efectoras⁵⁶⁻⁵⁸ (fig. 2).

El TCR es una compleja molécula de membrana del linfocito T que juega un rol clave en el proceso de reconocimiento antigénico,

transducción de la señal intracelular, transcripción y expresión de moléculas efectoras en el contexto de la presentación antigénica por una CPA⁵⁹. La disminución de su expresión condiciona la normal función del linfocito T al bloquear la transducción de la señal desde el TCR a los factores de transcripción y expresión génica, que se expresa en menor proliferación linfocitaria y disminución de la producción de moléculas efectoras. Diferentes condiciones inflamatorias crónicas, como cáncer, enfermedades infecciosas crónicas como VIH, tuberculosis activa, lepra, y autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, se caracterizan por una reducción de la expresión específica del TCR ζ asociada a una función defectuosa de las células T⁵⁰. Recientemente se ha reportado el mismo fenómeno en linfocitos T CD8+ pulmonares en sujetos con EPOC⁶⁰. Tanto estudios *in vitro* como *in vivo* en modelos animales de inflamación crónica han demostrado que las MDSC

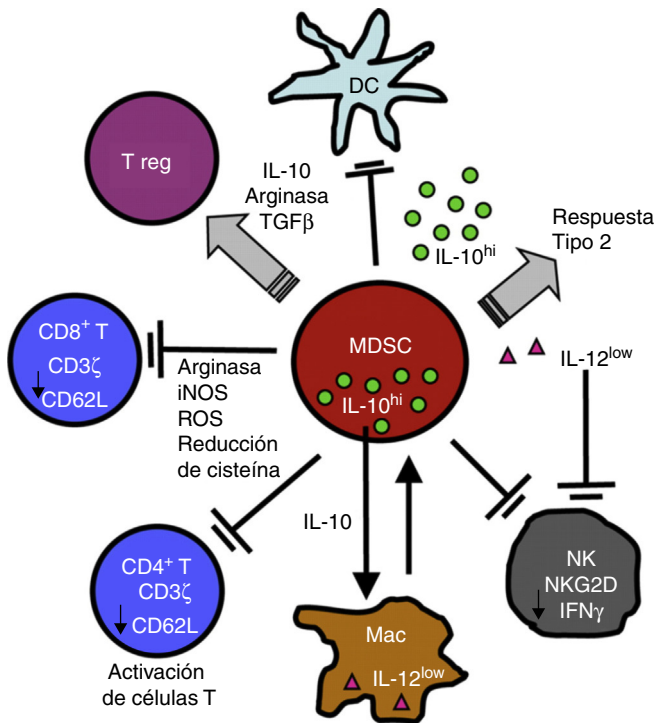


Figura 2. Las MDSC suprimen la función de células de la inmunidad innata y adaptativa mediante una variedad de mecanismos, entre ellos la liberación de ARG1 y la reducción del TCR ζ en linfocitos T CD4, CD8 y NK. Para mayor explicación, ver texto. Figura reproducida de: Ostrand-Rosenberg et al.¹⁶. Copyright 2009. The American Association of Immunologists, Inc.

modulan la función de los linfocitos T reduciendo la expresión del TCR ζ y resultando en inmunosupresión⁶⁰⁻⁶⁴. La expansión y activación de las MDSC, al igual que la reducción de la expresión del TCR ζ , caracterizan patologías de diferente etiología no tumoral cuyo común denominador es la estimulación crónica del sistema inmunitario. Esta observación ha llevado a la interpretación de que ambos son mecanismos de protección del huésped para atenuar los potenciales daños tisulares resultantes de un sistema inmunitario persistentemente estimulado^{18,50}. Este mecanismo de protección del huésped es manipulado y «secuestrado» por las células tumorales para escapar y evadir la inmunidad^{47,48,50,55}.

Expansión de las myeloid derived suppressor cells en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: potencial alteración de la inmunovigilancia tumoral

La inflamación sistémica asociada a la EPOC se define por la presencia de niveles sanguíneos elevados de diferentes biomarcadores, como leucocitos, PCR, fibrinógeno, interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)^{8,65}.

Considerando que las MDSC constituyen un subtipo de células reguladoras en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas no tumorales, nuestro grupo y otros demostraron que las MDSC participan en la patogénesis de la EPOC. Nuestro estudio demostró un aumento de las MDSC circulantes en los pacientes con EPOC asociado al incremento de la enzima ARG1 sérica, la reducción de la expresión del TCR ζ (fig. 3)²⁰. Kalathil et al.²¹ describieron la acumulación de MDSC periféricas acompañado del incremento de T reg funcionalmente supresores y disfunción de linfocitos T en pacientes con EPOC. Estas observaciones demuestran un patrón de expansión de las MDSC similar al descrito en otras patologías inflamatorias crónicas de distinta etiología, lo cual apoya el concepto de que las MDSC son células reguladoras naturales de una respuesta inmunitaria persistentemente activada^{18,50}. Estos resultados sugieren que los pacientes con EPOC podrían presentar un medio ambiente de supresión crónica de su inmunidad adaptativa y, como consecuencia, alterar la capacidad del sistema inmunitario de eliminar células premalignas y malignas en fases iniciales del proceso de tumorigénesis, es decir, en la fase de eliminación o inmunovigilancia tumoral^{16,43,47}.

Basados en estas observaciones, en un segundo estudio planteamos la hipótesis de que este patrón de expansión de las MDSC asociado a la disminución de la expresión del TCR ζ pueda contribuir al aumento de la incidencia de CP reportada en pacientes con EPOC. Para ello comparamos estas mismas variables en los pacientes con EPOC (con y sin CP), pacientes fumadores con función pulmonar normal (con y sin CP), y en no fumadores sin CP. En este estudio confirmamos que el porcentaje de MDSC circulantes y los niveles séricos de ARG1 están aumentados y la expresión del TCR ζ está reducida en grado similar tanto en pacientes con CP, EPOC, y ambos, CP con EPOC. Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis de trabajo y sugieren que estos mecanismos orquestados por el cáncer para evadir el sistema inmunitario (en fase de escape tumoral) ya están presentes en pacientes con EPOC y podrían alterar la inmunovigilancia tumoral y así contribuir al aumento de la incidencia del CP descrito en estos pacientes⁶⁶.

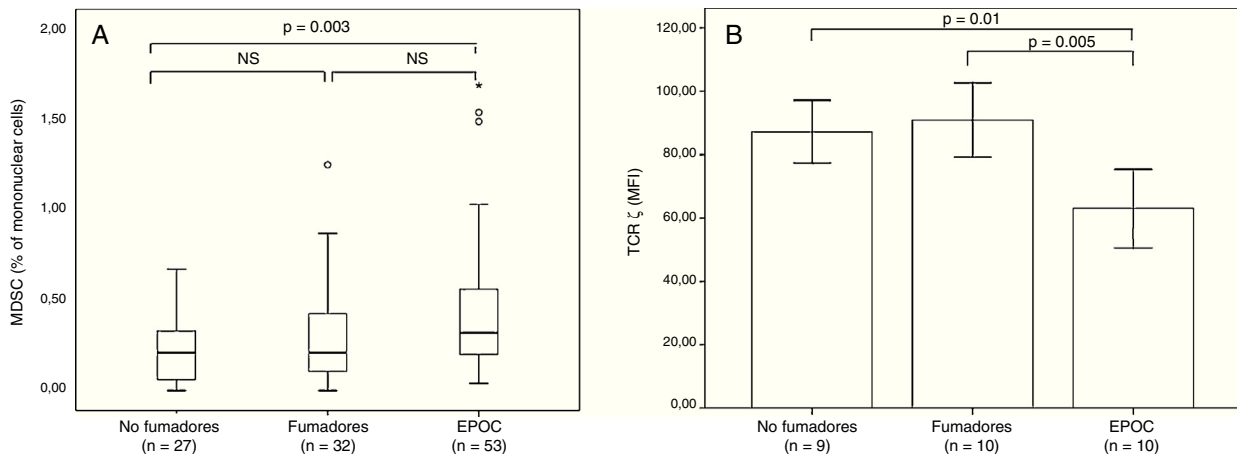


Figura 3. Panel A: *box plot* de MDSC (expresadas como % de las células mononucleadas). Panel B: media (\pm SEM) de la expresión del TCR ζ en no-fumadores, fumadores con espirometría normal y pacientes con EPOC. Figura reproducida de: Scrimini et al.²⁰, con la autorización de Elsevier.

Conclusiones

La expansión de las MDSC, asociada a la inflamación crónica en la EPOC, podría jugar un rol patogénico en el proceso tumorigénico mediante la disfunción de linfocitos T y la inhibición de la inmunovigilancia tumoral, contribuyendo al aumento del riesgo de desarrollar CP reportado en estos pacientes.

Financiación

Dirección General de Investigación y Desarrollo Tecnológico e Innovación de la Consejería de Innovación, Interior y Justicia de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears y Fondos FEDER. Grupos competitivos (PRE-R-22528-2011).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020 [consultado 15 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–50.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*. 1998;4:1241–3.
- WHO. Globocan 2012 [consultado 17 Feb 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3:819–31.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347–65.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 Suppl 1:1–16.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598–604.
- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483.
- Agustí A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;4:3–46.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165–85.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245–57.
- Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117:1137–46.
- Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer. *J Immunol*. 2009;182:4499–506.
- Grivnennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883–99.
- Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:162–74.
- Serafini P. Myeloid derived suppressor cells in physiological and pathological conditions: The good, the bad, and the ugly. *Immunol Res*. 2013;57:172–84.
- Scrimini S, Pons J, Agustí A, Soriano JB, Cosío BG, Torrecilla JA, et al. Differential effects of smoking and COPD upon circulating myeloid derived suppressor cells. *Respir Med*. 2013;107:1895–903.
- Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V, Miller A, Parameswaran GI, Sethi S, et al. T-regulatory cells and programmed death 1+ T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:40–50.
- Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:535–7.
- Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med*. 1995;89:291–6.
- Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129:1305–12.
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, MetcalFP, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34:380–6.
- Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:570–5.
- Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol*. 1990;132:265–74.
- Van den Eeden SK, Friedman GD. Forced expiratory volume (1 second) and lung cancer incidence and mortality. *Epidemiology*. 1992;3:253–7.
- Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: Findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711–5.
- Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: Data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med*. 2003;163:1475–80.
- De Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease — incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:913–9.
- Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986;105:503–7.
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:285–90.
- De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:193 2–8.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:738–44.
- Zurawska JH, Jen R, Lam S, Coxson HO, Leipsic J, Sin DD. What to do when a smoker's CT scan is normal: Implications for lung cancer screening. *Chest*. 2012;141:1147–52.
- Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:982–8.
- Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1909;5:273–90.
- Old LJ, Boyse EA. Immunology of experimental tumors. *Annu Rev Med*. 1964;15:167–86.
- Thomas L. Discusión. En: Lawrence H, editor. *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*. New York: Hoeber-Harper; 1959. p. 529–32.
- Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*. 1970;13:1–27.
- Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev*. 1971;7:3–25.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–70.
- Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358:2704–15.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1–10.
- Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001;410:1107–11.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329–60.
- Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:267–96.
- Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:253–68.
- Baniyash M. TCR zeta-chain downregulation: Curtailing an excessive inflammatory immune response. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:675–87.
- Arora M, Poe SL, Oriss TB, Krishnamoorthy N, Yarlagadda M, Wenzel SE, et al. TLR4/MyD88-induced CD11b+Gr-1 int F4/80+ non-migratory myeloid cells suppress Th2 effector function in the lung. *Mucosal Immunol*. 2010;3:578–93.
- Poe SL, Arora M, Oriss TB, Yarlagadda M, Isse K, Khare A, et al. STAT1 regulated lung MDSC like cells produce IL10 and efferocytose apoptotic neutrophils with relevance in resolution of bacterial pneumonia. *Mucosal Immunol*. 2013;6:189–99.
- Ray A, Chakraborty K, Ray P. Immunosuppressive MDSC induced by TLR signaling during infection and in resolution of inflammation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:52.
- Rieber N, Brand A, Hector A, Graepler-Mainka U, Ost M, Schäfer I, et al. Flagellin induces myeloid derived suppressor cells: Implications for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis lung disease. *J Immunol*. 2013;190:1276–84.
- Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:739–52.

56. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: A mechanism of tumor evasion. *Cancer Res.* 2005;65:3044–8.
57. Rodríguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008;222:180–91.
58. Raber P, Ochoa AC, Rodríguez PC. Metabolism of L-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: Mechanisms of T cell suppression and therapeutic perspectives. *Immunol Invest.* 2012;41:614–34.
59. Brownlie RJ, Zamoyska R. T cell receptor signalling networks: Branched, diversified and bounded. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:257–69.
60. Grundy S, Plumb J, Lea S, Kaur M, Ray D, Singh D. Down regulation of T cell receptor expression in COPD pulmonary CD8 cells. *PLoS One.* 2013;8:e71629.
61. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res.* 2001;61:4756–60.
62. Bronstein-Sitton N, Cohen-Daniel L, Vaknin I, Ezernitchi AV, Leshem B, Halabi A, et al. Sustained exposure to bacterial antigen induces interferon-gamma-dependent T cell receptor zeta down-regulation and impaired T cell function. *Nat Immunol.* 2003;4:957–64.
63. Ezernitchi AV, Vaknin I, Cohen-Daniel L, Levy O, Manaster E, Halabi A, et al. TCR zeta down-regulation under chronic inflammation is mediated by myeloid suppressor cells differentially distributed between various lymphatic organs. *J Immunol.* 2006;177:4763–72.
64. Liu CY, Wang YM, Wang CL, Feng PH, Ko HW, Liu YH, et al. Population alterations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b+/CD14⁻/CD15+/CD33+ myeloid-derived suppressor cells and CD8+ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:35–45.
65. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347–60.
66. Scrimini S, Pons J, Agustí A, Clemente A, Crespí Sallán M, Bauçà JM, et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: potential link between inflammation and cancer. *Cancer Immunol Immunother.* En prensa 2015. [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s00262-015-1737-x.