



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA
Y FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS T
INVARIANTES ASOCIADAS A
MUCOSA (MAIT) EN LAS
NEOPLASIAS COLORRECTALES”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

RICARDO DANIEL ESPINOZA
ANCHAYGUA

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Marco Cabello Napuri

JURADO DE TESIS

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

DR. JOHNY CESAR PONCE CANCHIHUAMAN

VOCAL

DR. VICTOR MANUEL NEYRA CHAGUA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres que me mostraron el camino a seguir. A mis abuelos que me dieron todo el apoyo.

AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor por su apoyo constante.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	28	NOVIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	ESPINOZA ANCHAYGUA RICARDO DANIEL		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRIA EN INMUNOLOGIA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2024		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS T INVARIANTES ASOCIADAS A MUCOSA (MAIT) EN LAS NEOPLASIAS COLORRECTALES ”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor			
El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	944250528		
E-mail	Rdaniel.espinoza.20@gmail.com		



Firma del Egresado
DNI 71229453

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
III.	JUSTIFICACIÓN	5
IV.	OBJETIVOS	6
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	7
VI.	RESULTADOS	10
VII.	DISCUSIÓN	15
VIII.	CONCLUSIONES	26
IX.	RECOMENDACIONES	27
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
XI.	ANEXOS	33

RESUMEN

Las Células T Invariantes Asociadas a Mucosa (MAIT) constituyen un subgrupo de linfocitos T no convencionales, que presentan características tanto del sistema inmune innato como del adaptativo. Estos linfocitos se caracterizan por su distribución en mucosas, sus múltiples mecanismos de activación, su capacidad dual de polarización a un fenotipo Th1 y Th17, así como una potente capacidad citotóxica. En el cáncer colorrectal, se ha identificado que existe un aumento en la frecuencia de células MAIT en el tejido tumoral, lo que, a su vez, se ha asociado a desenlaces clínicos adversos. La inflamación crónica y el daño epitelial de la mucosa intestinal produce la liberación de antígenos y mediadores inflamatorios, que podrían activar a las células MAIT y ejercer sus mecanismos efectores en el microambiente tumoral. El objetivo de esta revisión panorámica es describir las características fenotípicas y funcionales de las células MAIT en las neoplasias colorrectales. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE. Asimismo, se describió las potenciales implicancias de las alteraciones funcionales de las células MAIT en la inmunología tumoral.

PALABRAS CLAVES

NEOPLASIAS COLORRECTALES, CÉLULAS T INVARIANTES ASOCIADAS A MUCOSA (DeCS).

ABSTRACT

Mucosal-associated invariant T cells (MAIT) are a subgroup of unconventional T cells, which exhibit features of both the innate and adaptive immune systems. These lymphocytes are characterized by their mucosal distribution, their multiple mechanisms of activation, their dual capacity to polarize to a Th1 and Th17 phenotype, and a potent cytotoxic capacity. In colorectal cancer, an increased frequency of MAIT cells in tumor tissue has been identified, which is correlated with adverse clinical outcomes. Chronic inflammation and damage of the epithelial barrier of the intestinal mucosa results in the release of antigens and inflammatory mediators, which could activate MAIT cells and exert their effector mechanisms in the tumor microenvironment. The aim of this scoping review is to describe the phenotypic and functional characteristics of MAIT cells in colorectal neoplasms. A literature search was performed in the MEDLINE database. We also described the potential implications of MAIT cell functional alterations in tumor immunology.

KEY WORDS

COLORECTAL CANCER, MUCOSAL-ASSOCIATED INVARIANT T (MAIT) CELLS (MeSH).

I. INTRODUCCION

Las Células T Invariantes Asociadas a Mucosa (MAIT) pertenecen a un subgrupo de linfocitos T “no convencionales”, que comparten propiedades tanto del sistema inmune innato como del adaptativo (1). Las células MAIT expresan un receptor de linfocito T (TCR) $\alpha\beta$ semi-invariante, caracterizado por la unión de la cadena alfa $V\alpha 7-2 - J\alpha 33/12/20$ a la cadena $\beta V\beta 2/\beta 13$ (2). A diferencia de los demás linfocitos T $\alpha\beta+$, las células MAIT reconocen antígenos no peptídicos, principalmente a la molécula 5-(2-oxopropilideneamino)-6-d-ribitilaminouracilo] (5-OP-RU), el cual es un metabolito de la síntesis bacteriana de riboflavina (vitamina B2) (3). Este antígeno es presentado a través del MR1, la cual es una molécula similar al MHC-I (4). Las células MAIT se desarrollan en el timo, y se ha descrito que estas constituyen hasta el 10% del total de linfocitos T circulantes en sangre (5). Estos linfocitos pueden clasificarse en cinco subgrupos, según la expresión de los co-receptores $CD4+$ y/o $CD8+$ en su superficie celular. En la sangre, el 80% de las células MAIT son $CD4-CD8\alpha\alpha+$ o $CD4-CD8\alpha\beta+$ (5). Asimismo, este linfocito se caracteriza por presentar diversos marcadores de superficie, como receptores de quimiocinas e interleucinas; así como receptores de células natural killer (NK) (3).

Las células MAIT pueden activarse de dos formas: una activación dependiente de TCR; y otra vía, a través receptores de interleucinas (IL), que se une a la IL-12, IL-18, IL-7 y TNF- α . Este linfocito tiene la capacidad de expresar diversos factores de transcripción, como ROR γ t, T-bet y Eomes, por lo cual, pueden diferenciarse en MAIT1 y MAIT17 (3). En ese sentido, la activación de este linfocito puede llevar a una polarización Th1, caracterizado por la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α y IFN- γ ; así como por la liberación de los gránulos citoplasmáticos que contienen moléculas citotóxicas como perforina y granzima B (2). Por otro lado, la célula MAIT puede presentar un fenotipo Th17, en la cual hay liberación de IL-17 e IL-22 (2). Asimismo, este linfocito tiene afinidad por tejidos asociadas a mucosa, principalmente el intestino, estómago, pulmón, y también otros órganos como el hígado (5). Con relación a su funcionalidad, el fenotipo activado en este linfocito se ha implicado en una amplia diversidad de patologías, pues, por un lado, la respuesta Th1 promueve una respuesta inmune ante infecciones bacterianas; y por otro lado, el fenotipo Th17 está relacionado a la inmunopatogenia de la artritis, fibrosis y el cáncer (5).

II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia con mayor prevalencia en el mundo, y la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel global, por lo que constituye un problema de salud pública para los sistemas de salud (6). Para el año 2040, se calcula que la incidencia de casos será de 3.2 millones y se producirán aproximadamente 1.6 millones de muertes (6). En la actualidad, existen diversos tratamientos como la quimioterapia, radioterapia y el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado estrategias basadas en la inmunoterapia, con el fin de mejorar la prognosis del paciente (7). Por ello, se requiere estudiar exhaustivamente los mecanismos inmunológicos que explican la progresión del cáncer colorrectal, con el fin de desarrollar una mejor estrategia terapéutica.

El microambiente tumoral en las neoplasias colorrectales constituye una red compleja en la que intervienen diversos tipos de células inmunes, epiteliales y mediadores inflamatorios, que cumplen un rol importante en la progresión del cáncer (8). En la relación del sistema inmune adaptativo, los linfocitos infiltrantes constituyen las células inmunes más abundantes en el tumor, y se ha evidenciado que los linfocitos T CD4+ Th1 y CD8+ se asocian a un mejor pronóstico para el paciente; a diferencia de la respuesta Th17, la cual se asocia a inflamación y metástasis (8). La inflamación crónica y la pérdida de la integridad de las células

epiteliales de la mucosa intestinal producto del cáncer colorrectal genera la liberación de antígenos microbianos de la microbiota e intermediarios proinflamatorios, que podrían promover la activación de las células MAIT a través de su TCR o por medio de sus receptores de citoquinas, y en consecuencia, modular el microambiente tumoral a través de sus mecanismos efectores (9).

Diversos estudios han demostrado que existe una disminución en la frecuencia de células MAIT en la sangre en pacientes con neoplasias asociadas a mucosa, como el cáncer gástrico, esofágico y colorrectal (10)(11)(12). En el caso de la neoplasia de estómago y de esófago, se ha encontrado que las células MAIT presentan una disminución en la capacidad funcional para producir citoquinas y moléculas relacionadas a la acción antitumoral, como IFN- γ , TNF- α y Granzima B (10)(12). En el caso del cáncer colorrectal, se ha evidenciado que el reclutamiento de células MAIT en el tumor se ha asociado a desenlaces clínicos adversos, como una baja sobrevida y supervivencia libre de enfermedad (13). Por lo tanto, es relevante estudiar el rol de las células MAIT en el cáncer colorrectal, debido a que sus características fenotípicas y funcionales, como su potente función citotóxica, rápida liberación de citoquinas y la capacidad de diferenciación en MAIT-1 y MAIT-17, podrían modular el microambiente tumoral (14).

III. JUSTIFICACION

Debido a que las neoplasias colorrectales representan un grupo de enfermedades no transmisibles que produce un gran impacto social y económico para el sistema de salud peruano, es relevante realizar una revisión exhaustiva, con el fin de presentar la evidencia actual sobre el rol de las células MAIT en la inmunología tumoral en este tipo de neoplasia. Asimismo, este estudio puede servir como base para realizar estudios experimentales en el país, en los cuales se estudien los tejidos neoplásicos extraídos en intervenciones quirúrgicas, con el fin de evaluar los cambios fenotípicos y funcionales de las células MAIT en el microambiente tumoral en la población peruana. De esta forma, se podría desarrollar tratamientos para el cáncer basados en la inmunoterapia, en la cual se aproveche su capacidad de polarización a un fenotipo Th1, y de esta manera, las células MAIT puedan contribuir a la eliminación de células neoplásicas a través de sus mecanismos efectores.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características fenotípicas y funcionales de las Células T invariantes asociadas a mucosa (MAIT) en las neoplasias colorrectales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la capacidad de producción de citoquinas en las células MAIT infiltrantes en las neoplasias colorrectales.
2. Describir la capacidad citotóxica de las células MAIT infiltrantes en las neoplasias colorrectales.
3. Describir la relación entre las características fenotípicas y funcionales de las células MAIT infiltrantes en las neoplasias colorrectales.
4. Describir las implicaciones de las alteraciones fenotípicas y funcionales de las células MAIT en la inmunología tumoral.

V. MATERIALES. Y METODOS

REGISTRO DEL PROTOCOLO

El protocolo de este estudio fue registrado en la plataforma SIDISI de la Universidad Peruana Cayetano Herida, y cuenta con el siguiente Código de Registro SIDISI: 213098. Asimismo, el proyecto fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Estudios experimentales que hayan evaluado biopsias o muestras de sangre de pacientes con neoplasias colorrectales.
2. Estudios que caracterizaron a las células MAIT a través de citometría de flujo.
3. Estudios publicados en revistas indexadas.
4. Estudios publicados en inglés y español.
5. Estudios publicados en los últimos diez años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Estudios experimentales que hayan evaluado modelos animales de neoplasias colorrectales.
2. Artículos de revisión, tesis, cartas al editor.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la búsqueda de los estudios relevantes, se utilizará principalmente a la base datos electrónico PUBMED.

DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño del presente estudio es de tipo revisión panorámica, del inglés *scoping review*. Para ello, se seguirá el protocolo PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) (15).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizará la búsqueda bibliográfica hasta febrero del año 2024, y se utilizarán términos Mesh para formular la siguiente búsqueda en PUBMED: ("Mucosal-Associated Invariant T Cells"[Mesh]) AND "Neoplasms"[Mesh]. Asimismo, se utilizará el filtro de fecha de publicación, y se aplicará el filtro de últimos diez años. Posterior a ello, se realizará el mismo proceso en las demás bases de datos.

PROCESO DE SELECCIÓN

A continuación, se procederá a leer el título y resumen de cada artículo resultante de la búsqueda, y se seleccionarán a los estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad. Posteriormente, se procederá a eliminar a los artículos duplicados. Se descargarán los archivos y se utilizará el software Zotero para el manejo de las referencias.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Se desarrolló una tabla en la cual se procederá a extraer las variables de interés, y esquematizar la información. Este proceso será llevado a cabo de forma independiente por el autor principal, y será revisado y actualizado continuamente.

Se procederá a analizar exhaustivamente cada estudio, y se extraerán los resultados correspondientes a la capacidad de producción de citoquinas, la capacidad funcional citotóxica y las características fenotípicas y funcionales de las células MAIT infiltrantes en las neoplasias colorrectales.

VI. RESULTADOS

En esta revisión, se incluyeron un total de 8 artículos. En la tabla 1, se resumen las características generales de cada estudio incluido. En la tabla 2, se resumen los hallazgos principales de cada estudio.

CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS

Mo *et al.* evaluó los niveles séricos de citoquinas, y reportó que los pacientes con cáncer de colon presentan mayores niveles séricos de IFN- γ e IL-17A, en comparación de sujetos sanos. Adicional a ello, el autor halló una correlación positiva entre el nivel sanguíneo de IFN- γ y el nivel de células MAIT CD8+ circulantes en pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, no se halló asociación entre el nivel de IL-17A y el nivel de los subtipos de células MAIT estudiados (CD8+, CD4-CD8- y CD4-) (16).

Won *et al.* evaluó la expresión de citoquinas a través de citometría de flujo en 3 pacientes con cáncer de colon, y halló que las células MAIT de sangre periférica en pacientes con cáncer conservan la capacidad de producir IFN- γ , IL-17, y TNF- α , en comparación de muestras de pacientes sanos (11)

Ling *et al.* evaluó la asociación entre las células MAIT infiltrantes en el tumor y la producción de citoquinas a través de PCR tiempo real, y halló que, en el tejido tumoral, las células MAIT expresan un mayor nivel de ARN mensajero para IFN- γ e IL-17 (17).

Sundström *et al.* halló que las células MAIT provenientes de tejido neoplásico presentan una disminución en la capacidad de producir IFN- γ , en comparación de pacientes sanos. Sin embargo, en este estudio no se halló diferencias estadísticamente significativas en la expresión de IL-17, IL-2 y TNF- α entre tejidos sanos y tumorales. Adicionalmente, el autor evaluó si los mediadores del microambiente tumoral pueden influenciar en las funciones efectoras de las células MAIT. Para ello, se realizó un experimento en el cual se extrajeron estos linfocitos de sangre de voluntarios sanos, y se cultivó a las células con medio celular proveniente de tejido tumoral, IL-12 e IL-18. El autor encontró que las células MAIT cultivadas en medio tumoral producen menores niveles de IFN- γ (18).

Kelly *et al.* evaluó el perfil de citoquinas que producen células MAIT provenientes de sangre de voluntarios sanos, y evidenció que, al estimular a las células, estas producen inicialmente IFN- γ y TNF- α . Sin embargo, el autor evaluó la cinética en la expresión de citoquinas, y halló que en los primeros cinco días predomina la respuesta MAIT1, y a partir del quinto día, se produce un aumento de citoquinas Th2, evidenciado por altas concentraciones de IL-13 e IL-5 (19).

CAPACIDAD CITOTÓXICA

Won *et al.* evaluó la capacidad citotóxica de las células MAIT proveniente de sangre periférica de sujetos sanos, y halló que al cultivarlas con células K562, estas producen citotoxicidad directa, lo cual se evidencia por un alto porcentaje de apoptosis en las células K562. Adicional a ello, se encontró que la estimulación de las células MAIT induce la producción de los gránulos citotóxicos (perforina y granzima B) y expresión del marcador de degranulación CD107, medido a través de citometría de flujo (11).

Sundström *et al.* halló que las células MAIT asociadas a tumor conservan el potencial citotóxico, al expresar Granzima B, y CD107, posterior a la estimulación con PMA e Ionomicina e IL-12 y -18 (20).

Ling *et al.* evaluó la capacidad citotóxica de las células MAIT sobre la línea celular HCT116 *in vitro*. Para ello, el autor extrajo células MAIT de sangre periférica de sujetos sanos, y fueron estimuladas con PMA, Ionomicina, y se cultivaron con las células HCT116. Se observó, a través de citometría de flujo, que estas células inducen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, evidenciado por citometría de flujo. Adicionalmente, el autor encontró que las células MAIT activadas redujeron la viabilidad celular de la línea HCT116, lo cual fue dependiente de la presentación antigénica a través de la molécula MR1 (17).

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y FUNCIONALES

Diversos estudios han evaluado la expresión de receptores de quimiocinas en las células MAIT infiltrantes. Won *et al.* halló que las células MAIT asociadas a tumor expresan mayores niveles de ARNm que codifican al receptor de CCL20 y CXCL16, en comparación de tejido sano (11). Por otro lado, Sundström *et al.* evaluó la expresión de CCR6 y CCR9 a través de citometría de flujo, y reportó que tanto las células MAIT asociadas a tumor, como aquellos linfocitos de tejido sano, expresan niveles similares de dichos receptores (18).

Por otro lado, Sundström et al. y Rodin et al. hallaron que las células MAIT que predominan en el tejido tumoral son de tipo doble negativo (DN) (18)(21). Sin embargo, al evaluar al subgrupo de células MAIT CD8+, se encontró un mayor porcentaje de células CD8 $\alpha\alpha$ + en tejido neoplásico, en comparación de tejido sano. Además, el autor reportó que un gran porcentaje de células MAIT asociadas a tumor expresan los marcadores CD45RO y CD69.

Rodin *et al.* evaluó si las células MAIT infiltrantes en tejido tumoral expresan receptores inhibitorios asociados al fenotipo de agotamiento celular. El autor demostró un mayor porcentaje de linfocitos MAIT coexpresan PD-1^{high} Tim-3+ CD39+, en comparación de tejido intestinal sano (21). Estas células que expresan los receptores inhibitorios presentan una alteración en la capacidad funcional, ya que producen menores niveles de IFN- γ , IL-2, y TNF. Sin embargo, conservan la capacidad citotóxica, dado que expresan Granzima.

Li *et al.* identificó un grupo de células MAIT infiltrantes en tumor, que expresan CD4+ y Foxp3+. Asimismo, estas células presentan marcadores similar a los linfocitos T reguladores (T reg), como CTLA-4, CD25 y una baja expresión de CD127. Los linfocitos MAIT CD4+ Foxp3+ presentan la capacidad funcional de producir TNF- α e IL-17. Por otro lado, el autor identificó un grupo de células MAIT que expresan CD39+, y halló que existe una disminución en la producción de IL-17, TNF- α y IFN- γ , en comparación de las células MAIT que no lo expresan (22).

VII. DISCUSIÓN

En esta revisión panorámica, se encontró que las células MAIT son un subgrupo de linfocitos T que se infiltran en el tejido tumoral y que, a su vez, presentan un estado de activación y ejercen mecanismos efectores en el microambiente tumoral. Asimismo, reciben diversas señales que conllevan a cambios fenotípicos y alteraciones en la capacidad funcional, y consecuencia, tendría implicaciones en la inmunidad tumoral.

CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS

Las células MAIT se caracterizan por la expresión de diversos factores de transcripción, lo cual explica su amplia capacidad funcional. En el microambiente tumoral del cáncer colorrectal, se ha identificado que este linfocito presenta la capacidad de polarización a un fenotipo similar al Th1 y Th-17, lo cual se ve reflejado por la expresión tanto de los ARN mensajero de IFN- γ e IL-17. Al examinar el patrón de respuesta inmunitaria que predomina en el cáncer colorrectal, se encontró que la mayoría de las células MAIT infiltrantes producen IFN- γ , TNF- α e IL-2, y considerablemente en menor medida, IL-17. Adicional a ello, se encontró que la mayor parte de linfocitos MAIT no producen ambas citoquinas de forma simultánea, por lo tanto, si bien ambos fenotipos coexisten en el microambiente tumoral, se sugiere que, el fenotipo que predomina corresponde al Th-1.

Al evaluar la capacidad funcional de las células MAIT, se ha encontrado que aquellos linfocitos provenientes de tejido tumoral producen menores niveles de IFN- γ , en comparación de las células MAIT de lámina propia de sujetos sanos. Esta alteración en la capacidad de IFN- γ también se ha identificado en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepática, en el que, tanto la combinación de IL-12 e IL-18, así como la estimulación de la presentación antigénica a través del MR-1 con cultivos *de K. pneumoniae* no lograron estimular la producción de IFN- γ (23). En el cáncer colorrectal, se ha identificado que el tejido tumoral expresa altos niveles de la molécula presentadora de antígeno MR1, por lo que se plantea que se producirían alteraciones en la vía de señalización celular de las células MAIT, lo cual se traduce en una disminución en la respuesta antitumoral.

Asimismo, se realizaron estudios para evaluar el potencial efecto del microambiente tumoral sobre la capacidad funcional de células MAIT, en los cuales se encontró que el medio celular tumoral conlleva a una disminución en la producción selectiva de IFN- γ por parte de células MAIT, a diferencia de otras citoquinas, como IL-17-, TNF-a o IL-2. Adicionalmente, se encontró que el cultivo de tejido tumoral no redujo la expresión del marcador de activación CD69, lo que sugiere que las células MAIT han sido estimuladas por el antígeno, y que a su vez, conservan su estado de activación efector en el microambiente tumoral. En ese sentido, se plantea que, existirían mediadores en el microambiente tumoral que, si bien no inhiben la activación de las células MAIT, estos alterarían la vía de polarización a MAIT-1, y

en consecuencia, disminuirían su capacidad de respuesta antitumoral.

Por otro lado, se encontró que las células MAIT, tanto CD4+ y CD8+, presentan la capacidad de expresar citoquinas del perfil Th2, como la IL-13, la cual se ha visto implicada en la proliferación de células neoplásicas y la metástasis (24). Se ha visto que, si bien inicialmente predomina una respuesta Th1, caracterizado por la expresión de TNF e IFN- γ , la estimulación crónica de estos linfocitos por 7 a 10 días promueve un aumento en la expresión de los genes de la IL-13 e IL-5. Asimismo, se demostró que el sobrenadante de las células MAIT actúa sobre el receptor de IL-13 (IL-13R), y activa la vía de señalización STAT-6, en una línea celular de cáncer colorrectal. En vista de que, las células neoplásicas y los pólipos pre cancerígenos expresan altos niveles de IL-13R, se plantea que la exposición crónica de antígenos bacterianos estimularía a las células MAIT a expresar IL-13, y, en consecuencia, promovería un efecto pro tumoral en el TME.

CAPACIDAD CITOTÓXICA

Las células MAIT se caracterizan por la capacidad de producir gránulos citotóxicos, que contienen principalmente Perforina y Granzima. En el cáncer colorrectal, se ha identificado que las células MAIT de tejido tumoral expresan un perfil citotóxico diferente a los linfocitos circulantes, dado que estos últimos expresan menores niveles de Granzima B y el marcador de degranulación CD107. Lo anterior podría explicarse por la mayor estimulación antigénica que se produce en el microambiente tumoral en el cáncer colorrectal en comparación con la sangre, dado que el daño de la barrera epitelial se asocia a infiltración bacteriana, así como mayor liberación de antígenos tumorales y citoquinas proinflamatorias, lo cual promovería la activación de las células MAIT.

Al evaluar la capacidad de respuesta citotóxica de las células MAIT, se halló que tanto los linfocitos provenientes de tumor y de tejido sano producen una respuesta similar en la expresión de marcadores citotóxicos, como Granzima B y CD107. Sin embargo, las células MAIT residentes en tumor expresan mayores niveles de Perforina en comparación del tejido no afectado. Lo anterior podría explicarse por la expresión de MR-1 en las células neoplásicas, lo cual podría estimular la activación de las células MAIT, y promover sus mecanismos efectores.

Los estudios han evaluado los diferentes estímulos y su efecto sobre la respuesta citotóxica en las células MAIT infiltrantes en tumor. Se ha identificado que la estimulación tanto con IL-12 e IL-18, se asocia a un aumento en la expresión de moléculas citotóxicas. Sin embargo, cuando se compara el efecto de la estimulación del TCR con anticuerpos anti-CD3 y antiCD28, se encontró que estos anticuerpos producen una respuesta citotóxica en las células MAIT infiltrantes en tumor, a diferencia de aquellos linfocitos provenientes de sangre periférica. Esta diferencia en la respuesta citotóxica podría deberse a que una respuesta citotóxica mediada por la vía dependiente del TCR requiere además una señal co-estimuladora, como citoquinas proinflamatorias o ligandos de TLR. En ese sentido, se plantea que la microbiota intestinal jugaría un papel importante en la activación de las células MAIT, dado que proporcionaría la señal necesaria para promover una respuesta citotóxica potente.

Además del potencial citotóxico, se ha intentado dilucidar si las células MAIT infiltrantes en tumor presentan la capacidad de generar la lisis de células neoplásicas. Por un lado, se ha identificado en los cortes de tejido, que los linfocitos MAIT se encuentran en proximidad con las células tumorales. Por otro lado, se ha encontrado que el cultivo de células MAIT de pacientes sanos con la línea celular de cáncer de colon humano (HCT116) produce la detención del ciclo celular en la fase G2/M. Del mismo modo, en otra neoplasia del sistema gastrointestinal, como el adenocarcinoma esofágico, se ha evidenciado que células MAIT cultivadas con línea celular de cáncer esofágico (OE33) reduce la viabilidad celular de forma significativa (10). Esto sugiere que

las células MAIT podrían ejercer un efecto citotóxico directo sobre células neoplásicas, y participarían en la inmunovigilancia tumoral.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y FUNCIONALES

Una de las características fenotípicas relevantes de las células MAIT es la expresión del clúster de diferenciación (CD), dado que se han identificado cinco subtipos según la expresión de los co-receptores CD8+ y CD4+. En sangre periférica, hasta el 80% de las células MAIT expresan CD8+, y el 20% carecen de la expresión de ambas moléculas de superficie, también llamadas linfocitos doble negativo (DN) (5). Los estudios muestran que la expresión de estas moléculas de superficie corresponde a distintos estadios de diferenciación, pasando desde CD8 $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\alpha$ +, a DN (25). Asimismo, ambos estadios de maduración expresan diferentes características funcionales, dado que las células CD8+ expresan predominantemente un perfil Th1, mientras que los linfocitos DN expresan un fenotipo pro-apoptótico y se caracterizan por una polarización Th17 (25).

En el cáncer colorrectal, se ha identificado que, al igual que en sujetos sanos, las células MAIT CD8+ predominan en sangre periférica. Por el contrario, en el microambiente tumoral, se ha identificado que, si bien ambos subtipos de linfocitos coexisten en el microambiente tumoral, las células MAIT que predominan son

doble negativo (DN), y en menor frecuencia, los linfocitos MAIT CD8⁺. Al evaluar este último subgrupo, se encontró que en el tejido tumoral existe un mayor porcentaje de células CD8⁺ que expresan el homodímero $\alpha\alpha$ ⁺ en comparación de tejido sano. Se ha identificado que el co-receptor CD8⁺ cumple un papel importante en la presentación antigénica, dado que estabiliza la unión del TCR con la molécula MR-1, lo cual se asocia a una mayor respuesta en la producción de citoquinas (26). Esto sugiere que las células MAIT presentan diversos estadios de diferenciación en el microambiente tumoral, lo cual podría explicar las diferencias en la capacidad funcional.

Por otro lado, si bien menos del 1% del total de los linfocitos MAIT expresan el correceptor CD4⁺ en sangre periférica (5), se ha identificado un subgrupo de células MAIT infiltrantes en tumor, que se caracterizan por la expresión de CD4⁺ y Foxp3⁺. Asimismo, estas células presentan marcadores de superficie celular similar a los linfocitos T reguladores (T reg), como CTLA-4, CD25 y una baja expresión de CD127. A diferencia de las células T reg convencionales, las células MAIT CD4⁺ Foxp3⁺ presentan la capacidad funcional de producir TNF- α , y en menor medida, IL-17, por lo que se plantea que la expresión de Foxp3⁺ sugiere un estado de activación, y no una capacidad inmunorreguladora.

Se ha identificado que las células MAIT infiltrantes en tumor, tanto los subgrupos CD8+ y DN, expresan diversos marcadores de agotamiento celular, como PD-1^{high} Tim-3+ y CD39+. Adicional a ello, se encontró que las células que presentan estos receptores inhibitorios a su vez expresan Ki67, lo cual sugiere que existe un aumento en la proliferación de células MAIT que expresan un fenotipo de agotamiento en el microambiente tumoral. En otro estudio, se identificó un subgrupo de las células MAIT infiltrantes en tumor que expresan CD39+, que a su vez expresan receptores inhibitorios, como PD-1 y CTLA-4, así como Ki67- y menores niveles de caspasas. Asimismo, se encontró que el cultivo con *E.Coli* estimula la presentación antigénica a través del TCR, lo cual induce la expresión de CD39+. Además, se encontró que la estimulación con anticuerpos anti-MR1, inhibe la expresión de CD39+. Esto sugiere que las células MAIT son estimuladas crónicamente a través de su receptor y, en consecuencia, induce el agotamiento celular.

Se ha encontrado que las células MAIT que expresan los receptores inhibitorios presentan una pérdida en su capacidad funcional, lo cual se ve reflejado en una alteración en la producción de IFN- γ , IL-2, y TNF. Sin embargo, se encontró que el perfil fenotípico de agotamiento no se asoció a una reducción en la capacidad citotóxica, dado que conservaron la capacidad de expresar Granzima. En comparación con un estudio realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular, se halló que la expresión de receptores inhibitorios en células MAIT infiltrantes en

tejido tumoral se asocia a una disminución significativa tanto en la capacidad funcional, como en la citotóxico (27). Asimismo, se halló una polarización hacia un perfil protumoral, al producir IL-8 (27). Sin embargo, a la fecha, no se ha dilucidado si las células MAIT pueden expresar IL-8 en el contexto del microambiente tumoral en el cáncer colorrectal.

IMPLICACIONES EN LA INMUNOLOGÍA TUMORAL

En esta revisión se encontró que en pacientes con cáncer colorrectal se evidencia una disminución de células MAIT en sangre periférica, asociado a un aumento de estos linfocitos en el tejido tumoral, lo cual se ha asociado a baja supervivencia y supervivencia libre de enfermedad. Se ha identificado que el balance de citoquinas producidas por los fenotipos Th1/Th17 en el microambiente tumoral en el cáncer colorrectal tiene implicaciones sobre la progresión del tumor. Esto se debe a que la IL-17 promueve la angiogénesis y la metástasis, mientras que el IFN- γ promueve la activación de células NK y LT CD8+, y, por ende, la lisis de células neoplásicas (8)(28). Por ello, se debe examinar el perfil fenotípico que presentan las células MAIT en el microambiente tumoral.

La evidencia sugiere que la alteración funcional principal de las células MAIT en el microambiente tumoral sería la disminución en la expresión de IFN- γ , pues los estudios indican que las células MAIT no contribuyen a la producción de niveles significativos de IL-17. Existen diversos factores que podrían explicar la alteración en la capacidad de producción de citoquinas de acción antitumoral. Uno de ellos se debe al metabolismo celular de los linfocitos MAIT, dado que la hipoxia y la restricción de glucosa en el microambiente tumoral inhibe la glucólisis, la cual es la principal vía metabólica utilizada por estos linfocitos para producir IFN- γ (29). Otro factor que podría explicar el defecto funcional sería la reprogramación fenotípica desde MAIT-1 a MAIT-17. Esto podría deberse a que los mediadores del microambiente tumoral podrían regular la expresión genética de los diversos factores de transcripción y, en consecuencia, promover un fenotipo pro-tumoral.

En el microambiente tumoral del cáncer colorrectal, las células MAIT presentan un perfil de agotamiento, caracterizado por la expresión de diversos receptores inhibitorios, lo cual se asocia con la pérdida en la capacidad funcional, principalmente de la producción de citoquinas tanto Th1 y Th17. En ese contexto, se plantea que existen factores en el microambiente tumoral, que podrían inducir una regulación a la alta de los marcadores de agotamiento celular, como los factores solubles, el contacto célula-célula, y la estimulación antigénica crónica (30).

Con la evidencia actual, se puede concluir que las células MAIT constituyen un tipo de linfocitos asociados a tumor, que son capaces de ejercer mecanismos efectores en el microambiente tumoral. Sin embargo, su capacidad de diferenciación a un fenotipo Th1, Th17, y posiblemente Th2, no permite dilucidar el rol que cumplen en la respuesta inmune tumoral (30)(31). Por ello, es necesario determinar los diversos fenotipos que coexisten en el microambiente tumoral, con el fin de asociar su frecuencia al pronóstico clínico del paciente. Asimismo, se debe realizar estudios que evalúen los factores que inducen las diferentes respuestas de citoquinas, con el fin de promover la reprogramación a un fenotipo MAIT-1. De esta manera, potenciaría la acción antitumoral de otras células inmunes, como NK, LT citotóxicos en el TME, y contribuiría a la eliminación de las células neoplásicas.

VIII. CONCLUSIONES

- Las células MAIT presentan un estado de activación y ejercen mecanismos efectores en el microambiente tumoral del cáncer colorrectal.
- El estado de diferenciación y el fenotipo funcional de las células MAIT que predomina en el microambiente tumoral es el subgrupo doble negativo (DN) y MAIT-1, respectivamente.
- Las células MAIT presentan una alteración en la capacidad funcional de expresar IFN- γ , sin embargo, mantienen la capacidad citotóxica de producir Perforina y Granzima.
- Existen mediadores en el microambiente tumoral que promueven la expresión de receptores inhibitorios, lo cual se asocia a una alteración en la capacidad funcional en la expresión de citoquinas.
- La capacidad de polarización a diversos fenotipos no permite dilucidar el rol que cumplen en la respuesta inmune tumoral.

IX. RECOMENDACIONES

En base a estos hallazgos, se recomienda realizar estudios experimentales que evalúen el perfil fenotípico y funcional de las células MAIT provenientes de biopsias de tejido tumoral en pacientes peruanos. Adicionalmente, se recomienda evaluar la interacción entre las células MAIT y las diversas células inmunes infiltrantes en tumor, con el fin de determinar el impacto del microambiente tumoral en el estado de activación y la función de las células MAIT. De esta forma, se podría generar novedosos tratamientos que promuevan la polarización a un fenotipo MAIT-1, y de este modo, las células MAIT podrían cumplir un rol importante en la inmunidad tumoral.

X. REFERENCIAS

1. Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol.* septiembre de 2019;20(9):1110-28.
2. Hinks TSC, Zhang XW. MAIT Cell Activation and Functions. *Front Immunol.* 27 de mayo de 2020;11:1014.
3. Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol.* septiembre de 2019;20(9):1110-28.
4. Hackstein CP, Klenerman P. MAITs and their mates: “Innate-like” behaviors in conventional and unconventional T cells. *Clin Exp Immunol.* 5 de julio de 2023;213(1):1-9.
5. Provine NM, Klenerman P. MAIT Cells in Health and Disease. 2020;
6. 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.* mayo de 2021;71(3):209-49.
7. Abdul-Latif M, Townsend K, Dearman C, Shiu KK, Khan K. Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* agosto de 2020;88:102030.
8. Zheng Z, Wieder T, Mauerer B, Schäfer L, Kesselring R, Braumüller H. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 19 de julio de 2023;24(14):11673.

9. Berzins SP, Wallace ME, Kannourakis G, Kelly J. A Role for MAIT Cells in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 20 de mayo de 2020;11:949.
10. Melo AM, O'Brien AM, Phelan JJ, Kennedy SA, Wood NAW, Veerapen N, et al. Mucosal-Associated Invariant T Cells Display Diminished Effector Capacity in Oesophageal Adenocarcinoma. *Front Immunol.* 10 de julio de 2019;10:1580.
11. Won EJ, Ju JK, Cho YN, Jin HM, Park KJ, Kim TJ, et al. Clinical relevance of circulating mucosal-associated invariant T cell levels and their anti-cancer activity in patients with mucosal-associated cancer. *Oncotarget.* 15 de noviembre de 2016;7(46):76274-90.
12. Shao C, Zhu C, Zhu Y, Hao J, Li Y, Hu H, et al. Decrease of peripheral blood mucosal-associated invariant T cells and impaired serum Granzyme-B production in patients with gastric cancer. *Cell Biosci.* diciembre de 2021;11(1):12.
13. Zabijak L, Attencourt C, Guignant C, Chatelain D, Marcelo P, Marolleau JP, et al. Increased tumor infiltration by mucosal-associated invariant T cells correlates with poor survival in colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* diciembre de 2015;64(12):1601-8.
14. Yigit M, Basoglu OF, Unutmaz D. Mucosal-associated invariant T cells in cancer: dual roles, complex interactions and therapeutic potential. *Front Immunol.* 13 de marzo de 2024;15:1369236.
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2 de octubre de 2018;169(7):467-73.

16. Mo J, Zheng L, Gao Z, Wu J, Bao Y. The Study of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Colon Cancer and Roles in Immune Activities. *OncoTargets Ther.* noviembre de 2021;Volume 14:5263-73.
17. Ling L, Lin Y, Zheng W, Hong S, Tang X, Zhao P, et al. Circulating and tumor-infiltrating mucosal associated invariant T (MAIT) cells in colorectal cancer patients. *Sci Rep.* 3 de febrero de 2016;6(1):20358.
18. Sundström P, Ahlmanner F, Akéus P, Sundquist M, Alsén S, Yrlid U, et al. Human Mucosa-Associated Invariant T Cells Accumulate in Colon Adenocarcinomas but Produce Reduced Amounts of IFN- γ . *J Immunol.* 1 de octubre de 2015;195(7):3472-81.
19. Kelly J, Minoda Y, Meredith T, Cameron G, Philipp M, Pellicci DG, et al. Chronically stimulated human MAIT cells are unexpectedly potent IL-13 producers. *Immunol Cell Biol.* septiembre de 2019;97(8):689-99.
20. Sundström P, Szeponik L, Ahlmanner F, Sundquist M, Wong JSB, Lindskog EB, et al. Tumor-infiltrating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells retain expression of cytotoxic effector molecules. *Oncotarget.* 19 de abril de 2019;10(29):2810-23.
21. Rodin W, Sundström P, Ahlmanner F, Szeponik L, Zajt KK, Wettergren Y, et al. Exhaustion in tumor-infiltrating Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) cells from colon cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* diciembre de 2021;70(12):3461-75.

22. Li S, Simoni Y, Becht E, Loh CY, Li N, Lachance D, et al. Human Tumor-Infiltrating MAIT Cells Display Hallmarks of Bacterial Antigen Recognition in Colorectal Cancer. *Cell Rep Med.* junio de 2020;1(3):100039.
23. Shaler CR, Tun-Abraham ME, Skaro AI, Khazaie K, Corbett AJ, Mele T, et al. Mucosa-associated invariant T cells infiltrate hepatic metastases in patients with colorectal carcinoma but are rendered dysfunctional within and adjacent to tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother.* diciembre de 2017;66(12):1563-75.
24. Cao H, Zhang J, Liu H, Wan L, Zhang H, Huang Q, et al. IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Oncotarget.* 20 de septiembre de 2016;7(38):61183-98.
25. Dias J, Boulouis C, Gorin JB, Van Den Biggelaar RHGA, Lal KG, Gibbs A, et al. The CD4⁻ CD8⁻ MAIT cell subpopulation is a functionally distinct subset developmentally related to the main CD8⁺ MAIT cell pool. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 4 de diciembre de 2018 [citado 16 de noviembre de 2024];115(49). Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1812273115>
26. Souter MNT, Awad W, Li S, Pediongco TJ, Meehan BS, Meehan LJ, et al. CD8 coreceptor engagement of MR1 enhances antigen responsiveness by human MAIT and other MR1-reactive T cells. *J Exp Med.* 5 de septiembre de 2022;219(9):e20210828.
27. Duan M, Goswami S, Shi JY, Wu LJ, Wang XY, Ma JQ, et al. Activated and Exhausted MAIT Cells Foster Disease Progression and Indicate Poor Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1 de junio de 2019;25(11):3304-16.
28. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, et al. Clinical Impact of Different Classes of Infiltrating T Cytotoxic and Helper Cells (Th1,

Th2, Treg, Th17) in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 15 de febrero de 2011;71(4):1263-71.

29. Kedia-Mehta N, Hogan AE. MAITabolism2 – the emerging understanding of MAIT cell metabolism and their role in metabolic disease. *Front Immunol.* 19 de enero de 2023;13:1108071.

30. O’Neill C, Cassidy FC, O’Shea D, Hogan AE. Mucosal Associated Invariant T Cells in Cancer-Friend or Foe? *Cancers.* 30 de marzo de 2021;13(7):1582.

31. Zhang H, Shen H, Zhou L, Xie L, Kong D, Wang H. Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Digestive System: Defender or Destroyer? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 1 de enero de 2023;15(4):809-19.

XI. ANEXOS

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

Autor principal	Año de publicación	País	Total de pacientes	Citometría de flujo	Objetivos del estudio
Sundström et al.	2015	Suecia	44	CD45+/CD3+/CD4-TCR $\gamma\delta$ - / CD161 ^{high} /V α 7.2+	Determinar la frecuencia, fenotipo y capacidad funcional de las células MAIT en pacientes con cáncer de colon.
Ling et al.	2016	China	48	CD3+/TCR $\gamma\delta$ - /V α 7.2+ /CD161 ^{high}	Evaluar el fenotipo, distribución, relevancia clínica y función biológica de las células MAIT en pacientes con cáncer de colon.
Won et al.	2016	Korea	34	CD3+/ $\gamma\delta$ - /V α 7.2+/CD161 ^{high}	Evaluar el nivel y función de las células MAIT en pacientes con cáncer de colon, y determinar los mecanismos antitumorales.
Sundström et al.	2019	Suecia	35	CD45+/CD3+ / TCR γ/δ -CD4-/V α 7.2+ / CD161 ^{high}	Evaluar el potencial citotóxico de las células MAIT infiltrantes en cáncer de colon, y su asociación con el microambiente tumoral.
Kelly et al.	2019	Australia	10	CD3+ /V α 7.2+/CD161+	Determinar la expresión de IL-13 de las células MAIT en pacientes con cáncer de colon.
Li et al.	2020	Estados Unidos	24	V α 7.2+ / MR1-tet+	Determinar el rol de células MAIT en el cáncer de colon y su relación con la microbiota intestinal.
Rodin et al.	2021	Suecia	47	CD45+/CD3+/V α 7.2+ /CD161 ^{high}	Evaluar si las células MAIT infiltrantes en tumor expresan marcadores de agotamiento inmunológico, y su asociación con la respuesta de citoquinas.
Mo et al.	2021	China	47	CD161+TCR V α 7.2+	Determinar el fenotipo y frecuencia de células MAIT circulantes, y niveles séricos de citoquinas en pacientes con cáncer de colon.

Tabla 2. Características fenotípicas y funcionales de las Células T invariantes asociadas a mucosa (MAIT) en las neoplasias colorrectales.

Autor principal	Capacidad funcional	Capacidad citotóxica	Características fenotípicas y funcionales
<i>Mo et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con cáncer de colon presentan mayores niveles séricos de IFN-γ e IL-17A, en comparación de sujetos sanos. 		
<i>Sundström et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT infiltrantes presentan una capacidad reducida de producir IFN-γ, sin embargo, conservan la capacidad de expresar TNF-α, IL-17 e IL-2. 		<ul style="list-style-type: none"> Expresan CD45RO y CD69 fenotipo de activación y de memoria. Expresan receptores de quimiocinas (CCR6 y CCR9).
<i>Ling et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT infiltrantes expresan tanto los ARN mensajero de IFN-γ e IL-17. 	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT producen la detención del ciclo celular en línea celular HCT116 en la fase G2/M, y su co-cultivo aumenta la producción de IL-17. 	
<i>Won et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT circulantes producen IFN-γ, IL-17, TNF-α al ser estimuladas. 	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT presentaron citotoxicidad directa ante células K562, al presentar liberación de Granzima B y Perforina y CD107. 	<ul style="list-style-type: none"> Expresan CCL20 y CXCL16.
<i>Sundström et al.</i>		<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT infiltrantes conservan el potencial citotóxico, al expresar Granzima B y CD107. 	
<i>Kelly et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT infiltrantes presentan la capacidad de expresar altos niveles IL-13 al ser estimuladas. 		
<i>Li et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT infiltrantes expresan bajos niveles de IFN-γ, IL-17 y TNF-α. 		<ul style="list-style-type: none"> Se identificó un subgrupo de células MAIT CD4+ Foxp3+, que expresan CTLA-4 y CD25, y producen TNF-α. La bacteria <i>Fusobacterium nucleatum</i> activa a la células MAIT a través del TCR.
<i>Rodin et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT con fenotipo de agotamiento presentan una pérdida en su capacidad funcional de producir IFN-γ, IL-2, y TNF. 	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT con fenotipo de agotamiento conservan la capacidad de expresar Granzima. 	<ul style="list-style-type: none"> Las células MAIT expresan los receptores inhibitorios PD-1, Tim3+ y CD39+. Las células MAIT que predominan según el estado de diferenciación son DN.

Figura. Diagrama de flujo de selección de artículos.

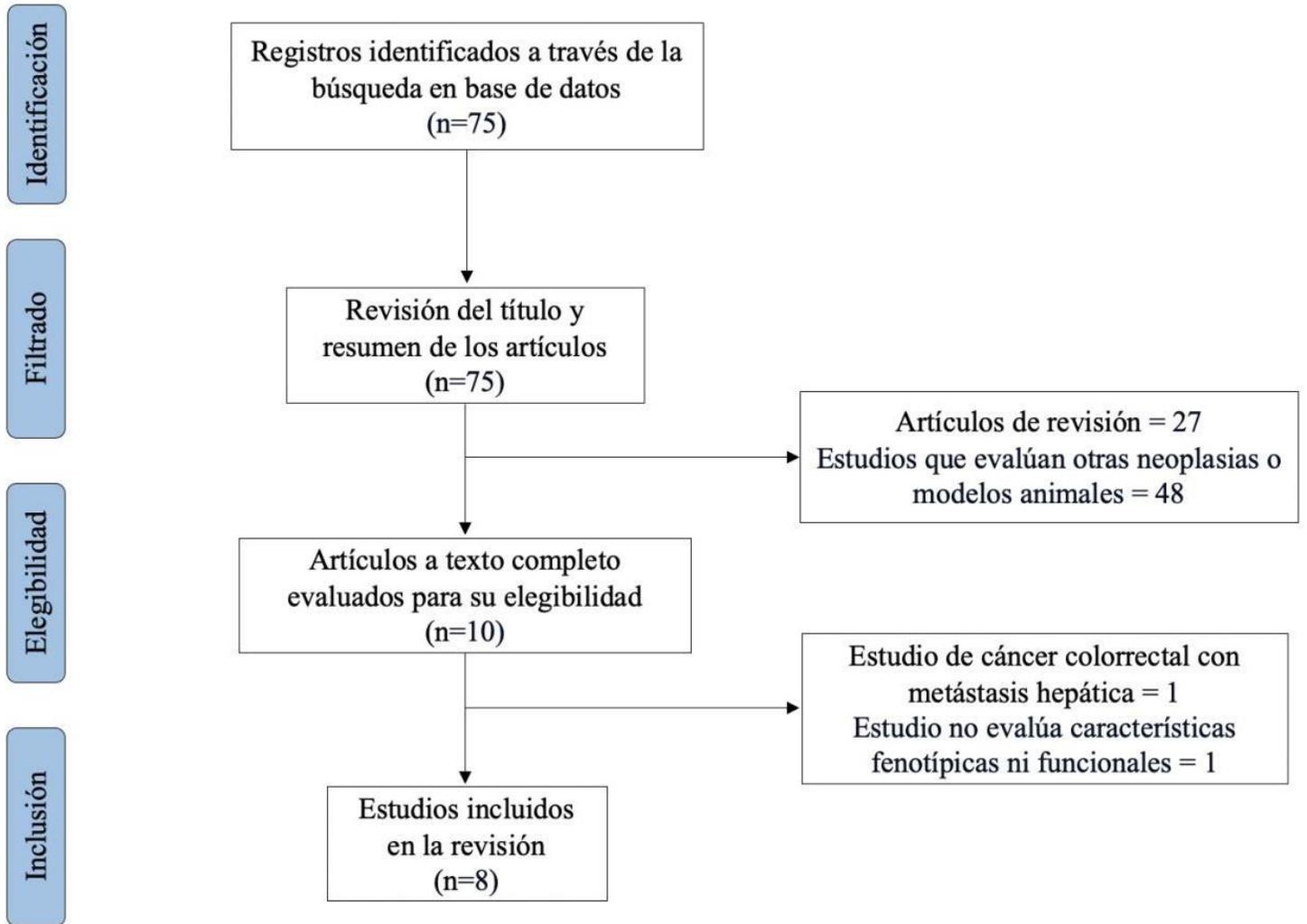
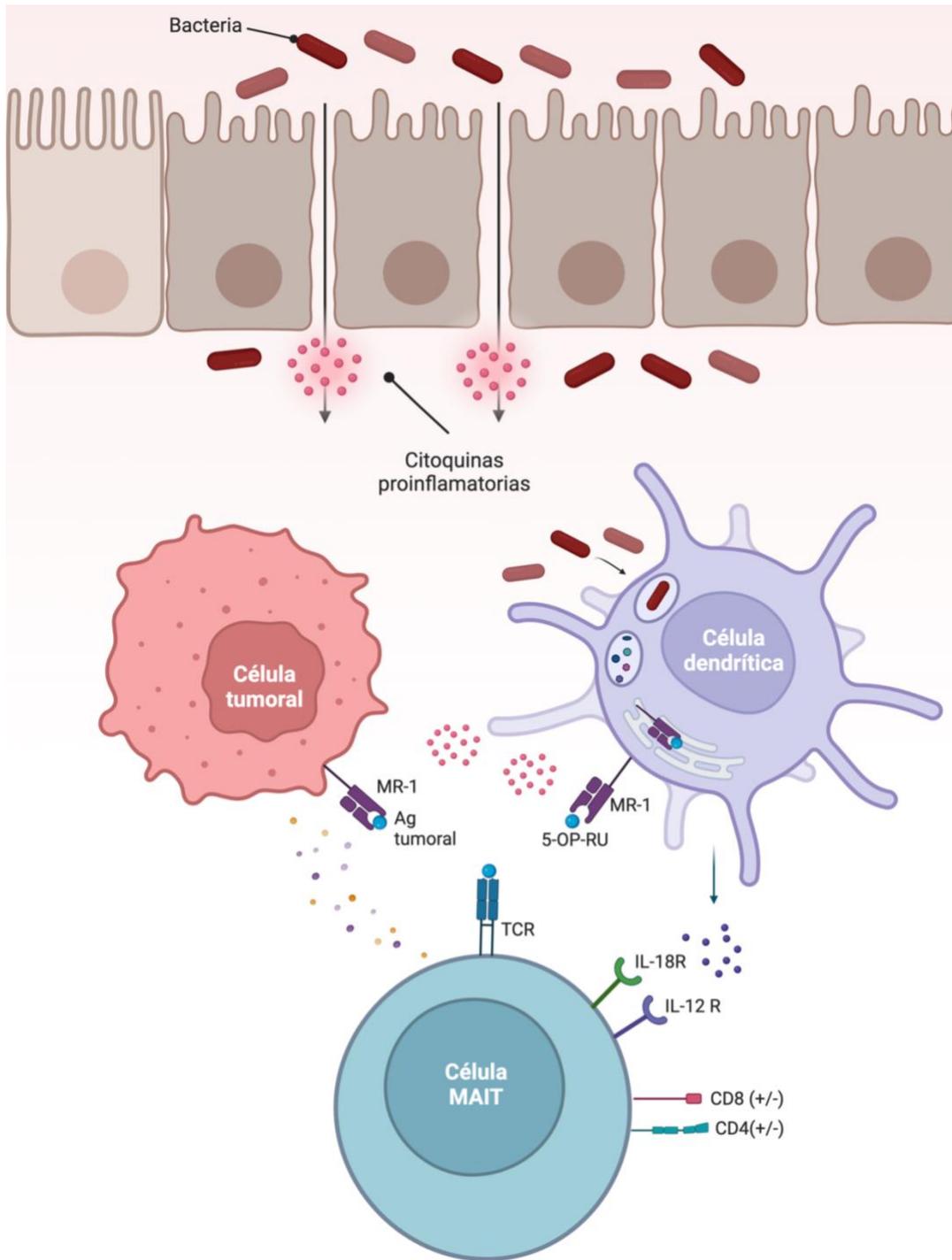


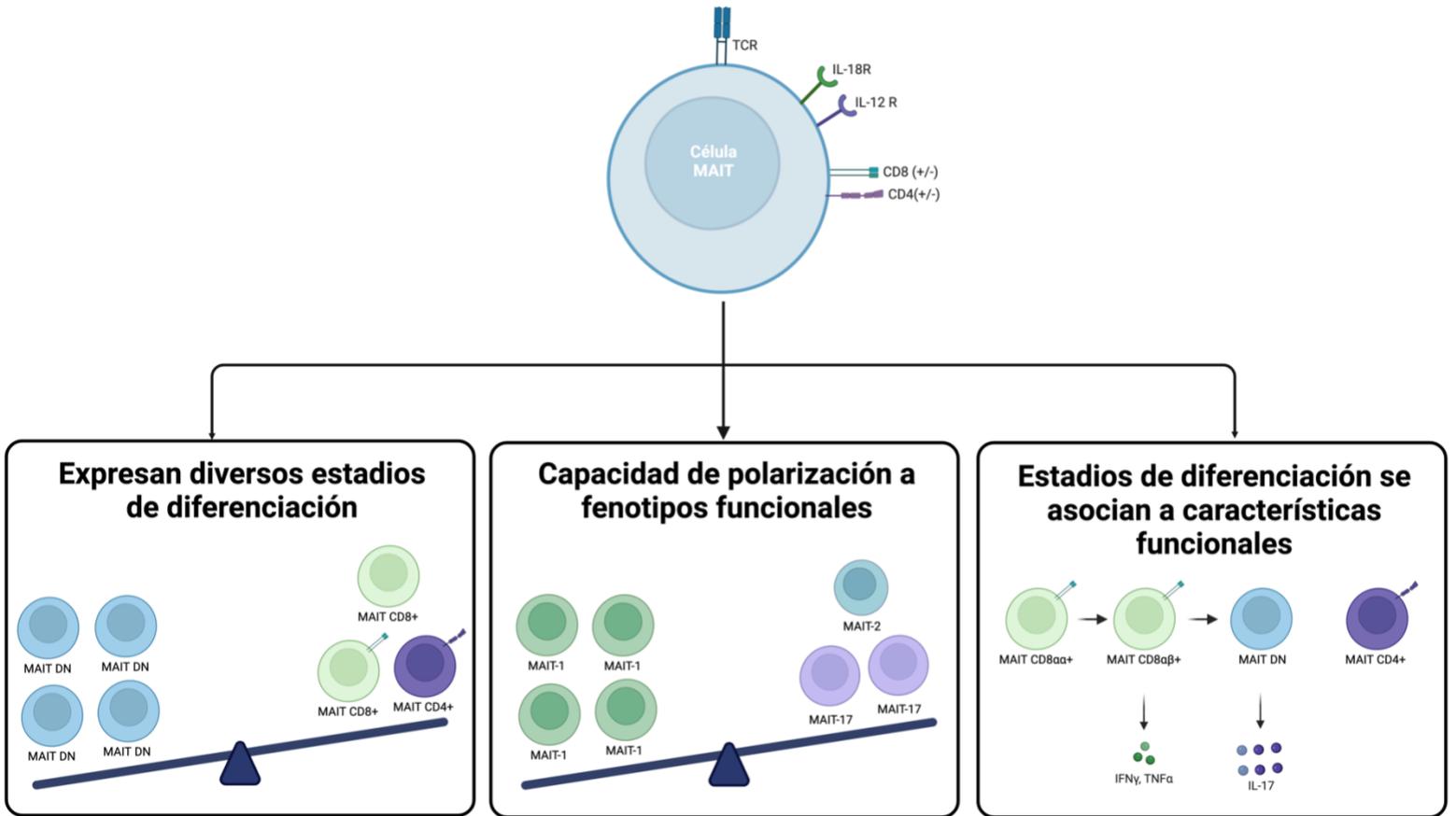
Figura. Mecanismos de activación de las Células MAIT en el cáncer colorrectal.



Created with BioRender.com

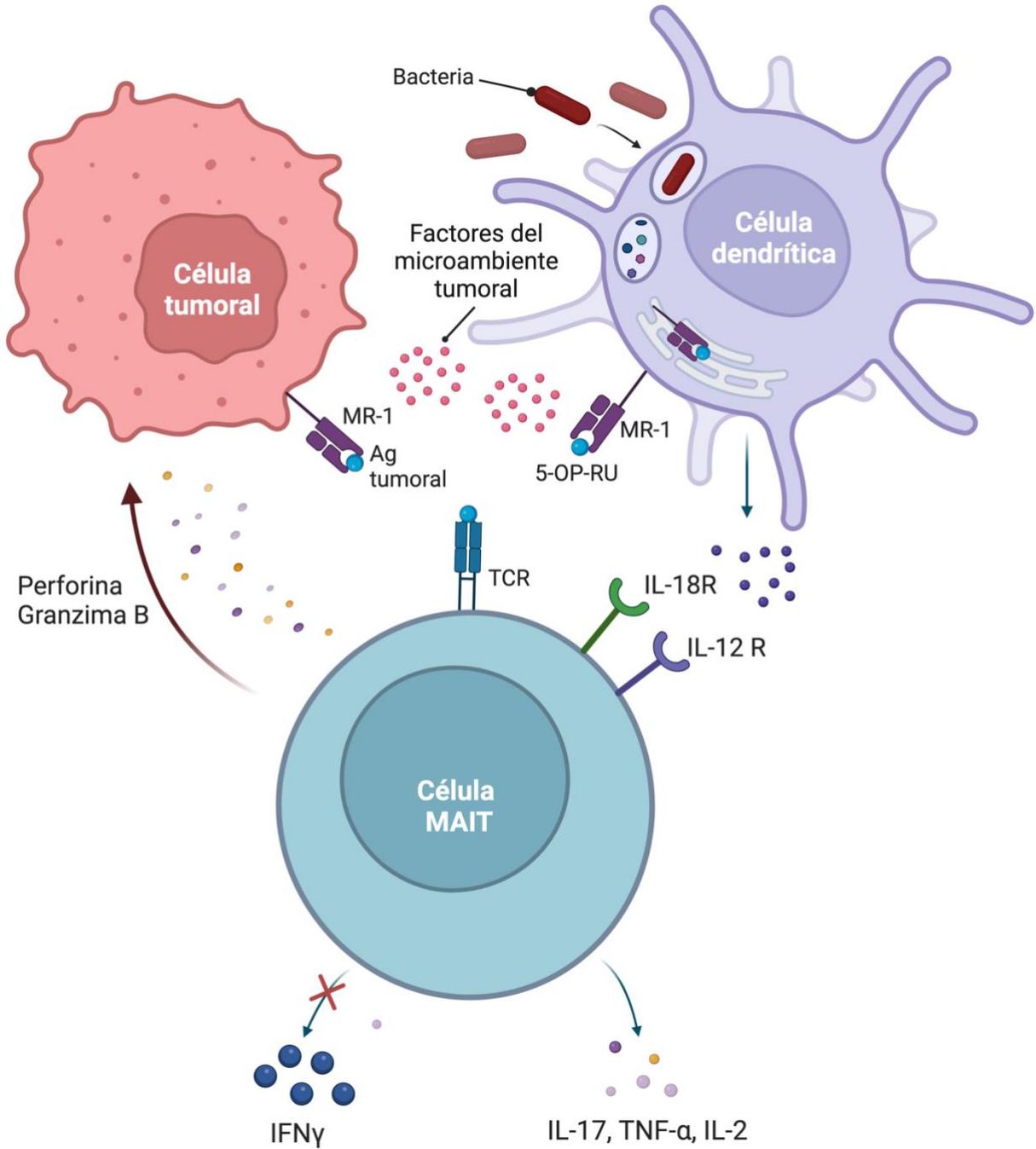
Figura. Estadios de diferenciación y características fenotípicas funcionales de las Células MAIT en el cáncer colorrectal.

Células MAIT en el microambiente tumoral



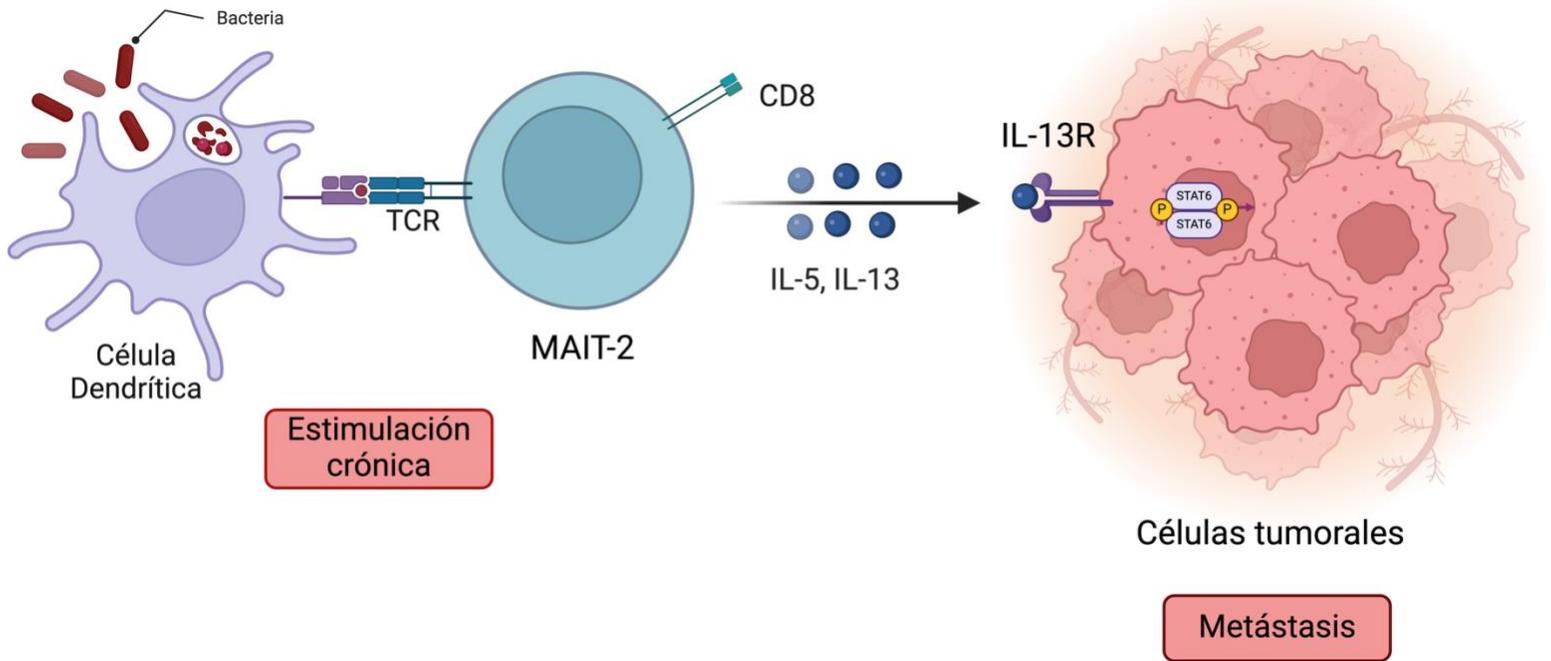
Created with BioRender.com

Figura. Capacidad de producción de citoquinas y citotóxica de las células MAIT en el microambiente tumoral del cáncer colorrectal.



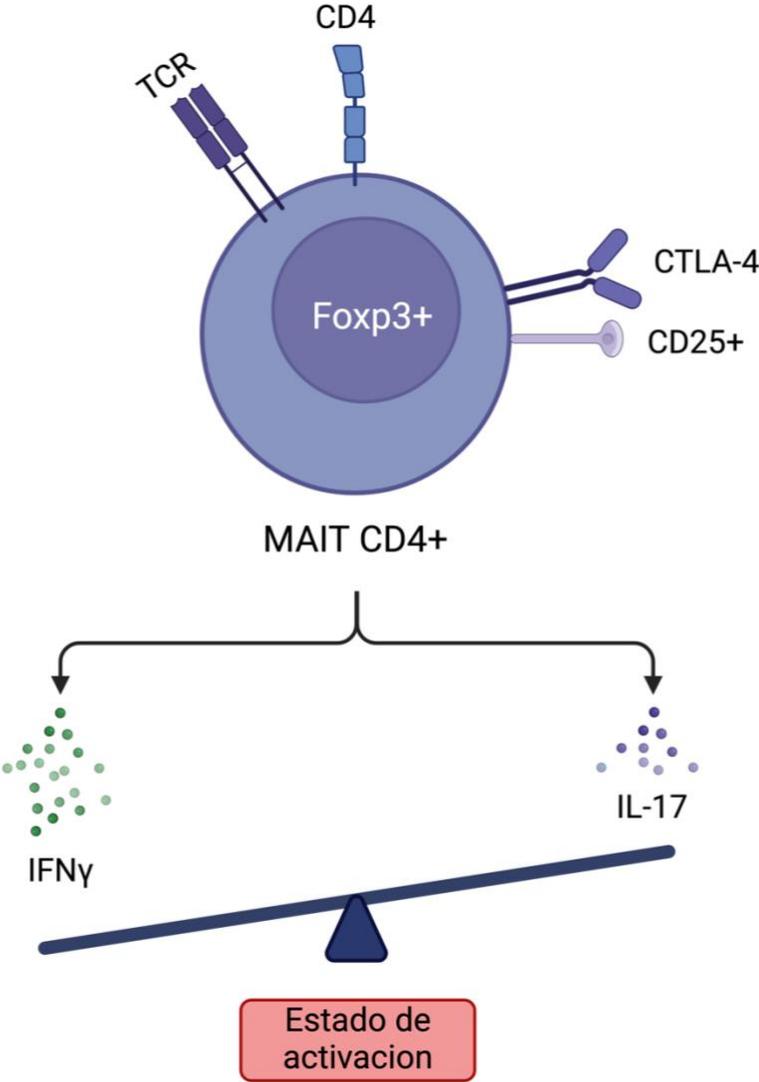
Created with BioRender.com

Figura. Fenotipo funcional MAIT-2 en el microambiente tumoral del cáncer colorrectal.



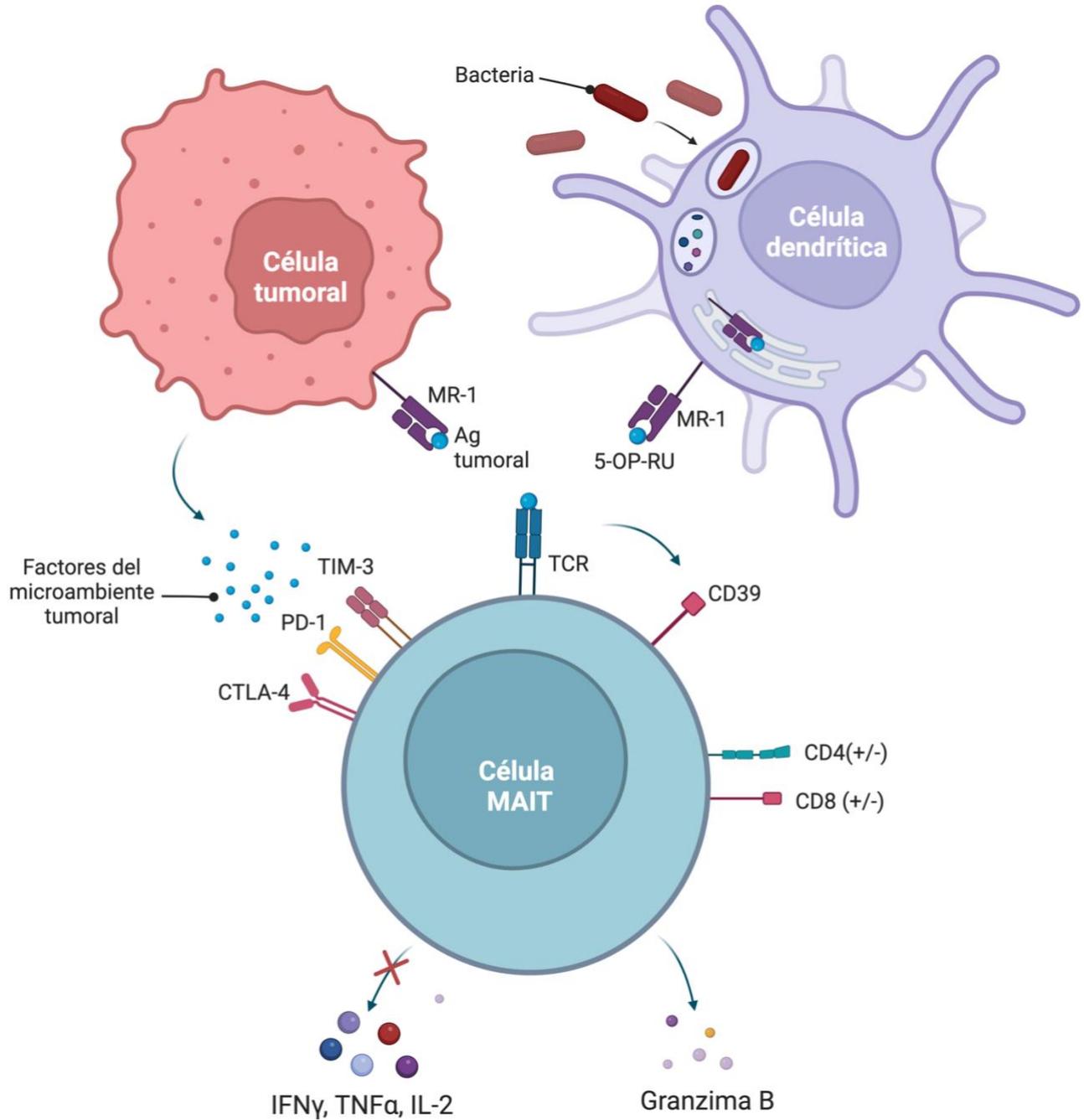
Created with BioRender.com

Figura. Fenotipo MAIT CD4+ Foxp3+ en el microambiente tumoral del cáncer colorrectal.



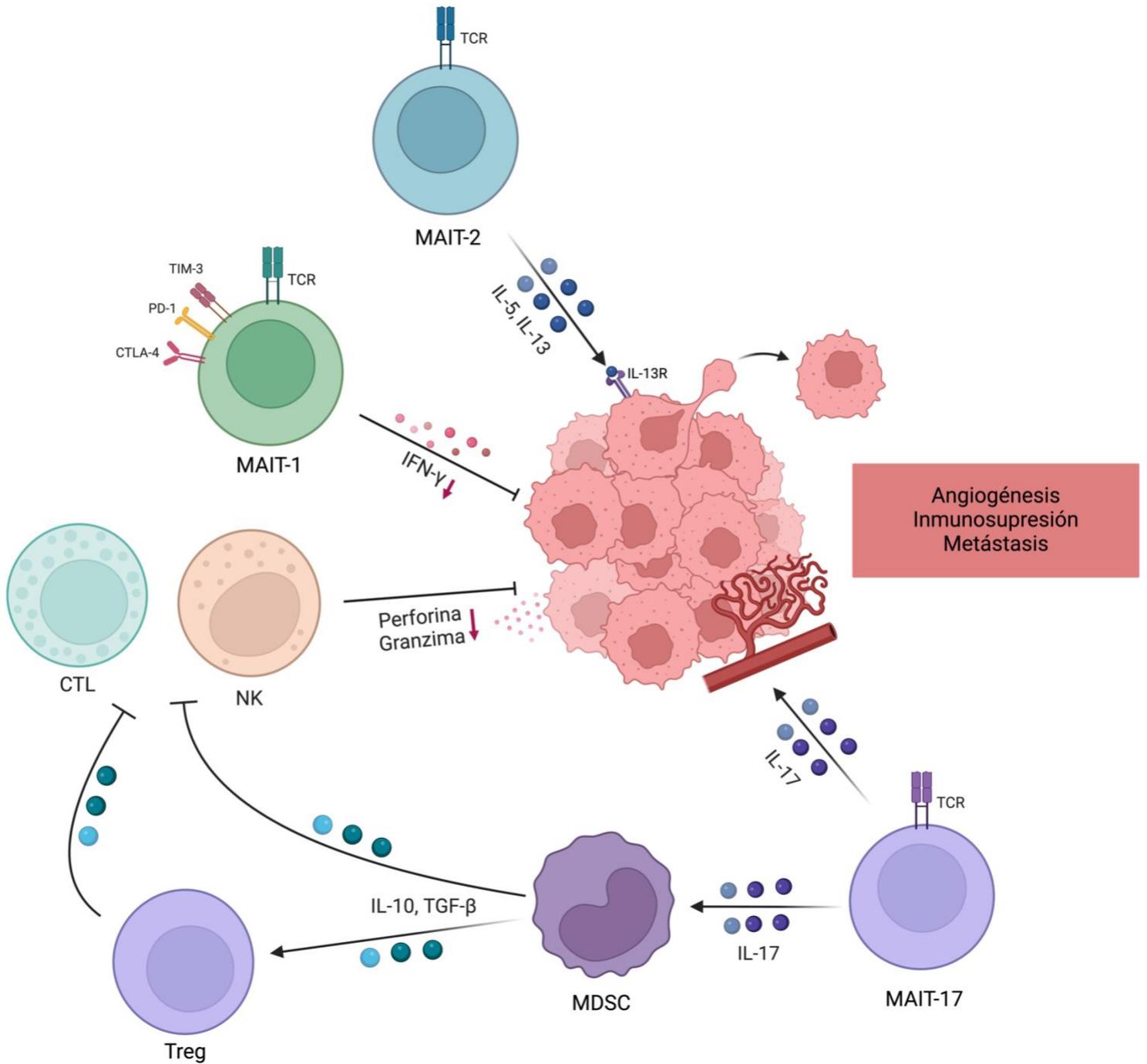
Created with BioRender.com

Figura. Relación entre las alteraciones fenotípicas y funcionales de las células MAIT en el microambiente tumoral del cáncer colorrectal.



Created with BioRender.com

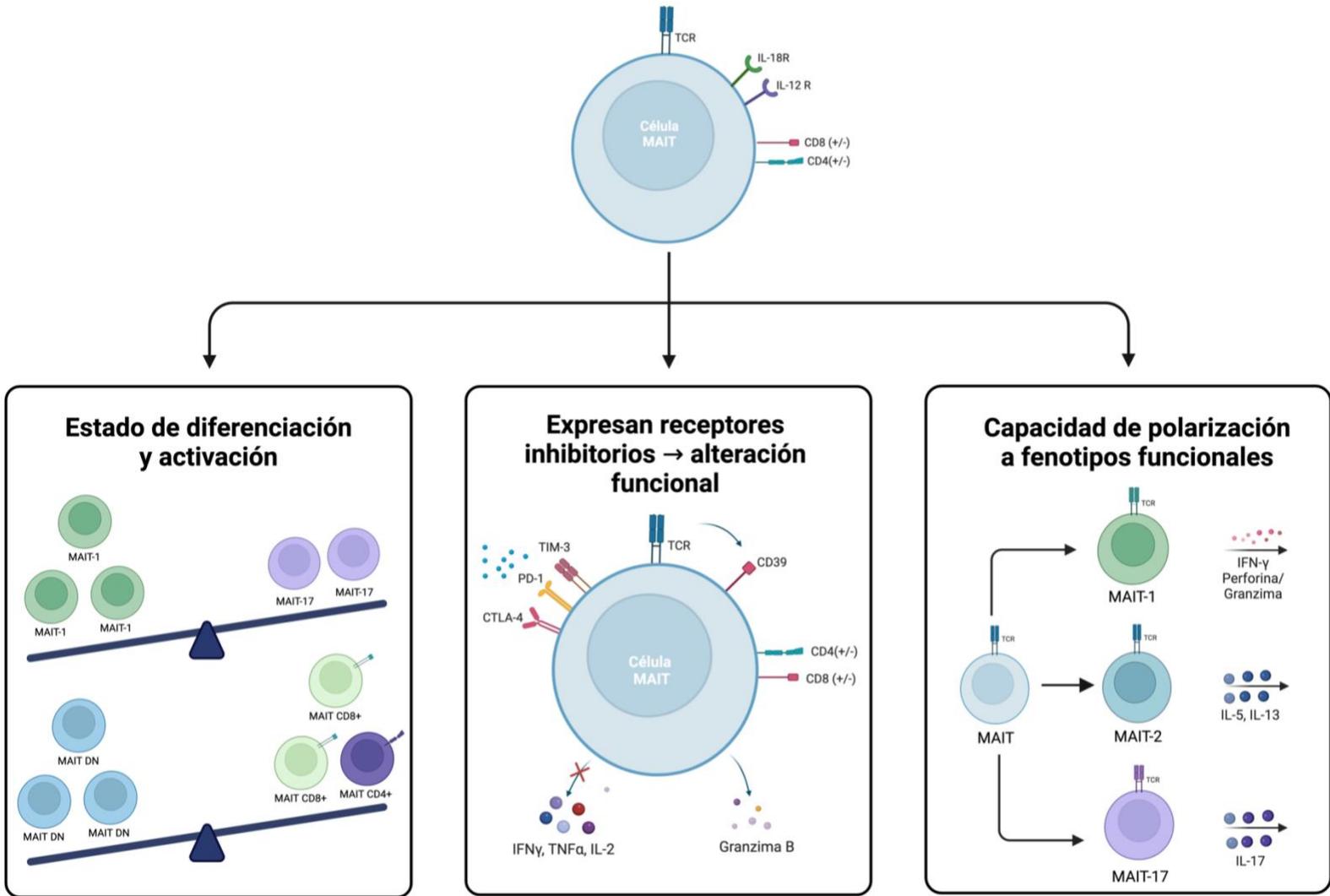
Figura. Implicaciones de las alteraciones fenotípicas y funcionales de las células MAIT en la inmunología tumoral del cáncer colorrectal.



Created with BioRender.com

Figura. Características fenotípicas y funcionales de las células MAIT en las neoplasias colorrectales.

Características fenotípicas y funciones de las células MAIT en las neoplasias colorrectales



Created with BioRender.com