

# Papel de las células supresoras de origen mieloide y Arginasa-1 en cáncer de endometrio

Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Arginase-1 in Endometrial Cancer

Recepción del artículo: 13/11/2025 • Aceptación para publicación: 04/12/2025 • Publicación: 01/01/2026

**Grecia Camila Pérez Cárdenas**

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México.

**Fabiola Solórzano Ibarra**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-2203>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Instituto de Investigación en Enfermedades Crónico Degenerativas. Guadalajara, Jalisco, México.

**Martha Cecilia Téllez Bañuelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9057-1397>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Laboratorio de Inmunología Traslacional. Zapopan, Jalisco, México.

**Brenda Guadalupe Ortiz Tamayo**

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas con Orientación en Inmunología. Guadalajara, Jalisco, México.

**Pablo Cesar Ortiz Lazareno\***

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-7052>

Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. División de Inmunología. Guadalajara, Jalisco, México.

\*Autor para correspondencia:

pablolazareno@gmail.com

## Resumen

El cáncer de endometrio es el cuarto cáncer ginecológico más frecuente a nivel mundial, mientras que en México se posiciona en el quinto lugar. En los últimos años, se ha asociado el porcentaje de células supresoras de origen mieloide (MDSCs) y las concentraciones séricas de Arginasa-1 con un peor pronóstico para los pacientes con cáncer. Las MDSCs son células inmunitarias inmaduras, producidas por una mielopoyesis alterada. Presentan características fenotípicas y morfológicas inmaduras, así como funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras que pueden promover el crecimiento tumoral en comparación con sus homólogas maduras. Las MDSCs producen diversas moléculas, incluyendo la arginasa-1, enzima que desempeña un papel en el ciclo de la urea y otros procesos celulares. En el cáncer, la Arginasa-1 puede suprimir la función de las células T y las células natural killer (NK), lo que también contribuye a la evasión inmune de las células tumorales. Además de ayudar a promover la actividad de las MDSCs. En este artículo se describen aspectos relevantes de las células supresoras de origen mieloide y la Arginasa-1, así como su papel en el desarrollo del cáncer de endometrio.

**Palabras clave:** Cáncer ginecológico, sistema inmune, células inmunes inmaduras, desarrollo del cáncer.

## Abstract

Endometrial cancer is the fourth most common gynecological cancer worldwide. In Mexico, it is the fifth most frequent cancer among women and affects the lining of the uterus. Risk factors include age, metabolic disorders, and family history. In recent years, the percentage of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and serum arginase-1 concentrations have been associated with a poorer prognosis in cancer patients. MDSCs are immature immune cells produced by altered myelopoiesis. They display immature phenotypic and morphological characteristics, as well as anti-inflammatory and immunosuppressive functions that can promote tumor growth compared to their mature counterparts. MDSCs produce diverse molecules, including Arginase-1, an enzyme that plays a role in the urea cycle and other cellular processes. In cancer, arginase-1 can suppress the function of T cells and natural killer (NK) cells, which also contributes to immune evasion by the tumor. In addition, it helps promote the activity of MDSCs. This article describes relevant aspects of myeloid-derived suppressor cells and Arginase-1, as well as their role in the development of endometrial cancer.

**Keywords:** Gynecological cancer, immune system, immature immune cells, cancer development.

## Introducción

El cáncer se describe como un estado de crecimiento neoplásico que surge de la adquisición de capacidades funcionales por parte de las células, lo que les permite formar tumores malignos (Hanahan, 2022). A través de múltiples procesos se da la pérdida de mecanismos reguladores; asimismo, las células que sufren el proceso de transformación maligna adquieren nuevas capacidades moleculares y funcionales que les permiten seguir proliferando sin control, desprenderse del tejido y formar nuevos nichos en otras partes del cuerpo. Por lo tanto, es necesario que la célula adquiera estas capacidades para pasar de la normalidad al crecimiento neoplásico.

Estas capacidades funcionales propias de las células neoplásicas incluyen mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, activar la invasión y la metástasis, reprogramar el metabolismo celular (Baessler & Vignali, 2024) y evitar la destrucción inmunológica (Fakhri *et al.*, 2024).

El microambiente tumoral está conformado por células tumorales, células estromales, matriz extracelular y diversas células inmunes (De Visser & Joyce, 2023). Las células transformadas pueden ser identificadas y eliminadas por células del sistema inmune, proceso que se conoce como inmunovigilancia; sin embargo, como se mencionó previamente, estas células neoplásicas han adquirido la habilidad de evadir los mecanismos de eliminación por parte de la respuesta inmune (Roerden & Spranger, 2025). Las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) son células inmunes inmaduras que se expanden durante el desarrollo del cáncer y favorecen el escape inmunológico de los tumores (Li *et al.*, 2021).

Estas células se incrementan durante la progresión del tumor y favorecen la invasión, metástasis y resistencia al tratamiento en los pacientes con cáncer. Parte de su papel inmunosupresor se debe a que inducen un entorno inmunosupresor que favorece la inhibición de células T y otras células inmunes como las células NK, las DC y las células B. Las MDSCs expresan moléculas de punto de control inmunológico como PDL-1, galectina-9, CD155, entre otros (Li *et al.*, 2021; Noman *et al.*, 2014). Secretan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que dañan la función de las células inmunes (Mazzoni *et al.*, 2002). Además, las MDSCs producen arginasa-1, la cual es una enzima que degrada la L-arginina. La degradación de esta molécula afecta el metabolismo de las células T (Bronte & Zanovello, 2005; Raber *et al.*, 2012) (Figura 1).

El cáncer de endometrio es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial y el papel de las MDSCs en esta patología juega un rol importante. En pacientes con cáncer de endometrio en estadios avanzados se observa una acumulación de MDSCs en sangre periférica y en el tumor, que se asocia con metástasis y tasas de supervivencia menores (Raber *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2025). Por lo tanto, en este artículo se busca describir aspectos relevantes de las células supresoras derivadas de mieloides y la Arginasa-1 en el desarrollo del cáncer de endometrio.

## Cáncer de endometrio: epidemiología, factores de riesgo y clasificación clínica

El cáncer de endometrio es el cuarto cáncer ginecológico más frecuente a nivel mundial y el tipo de cáncer más frecuente en el útero (Bianco *et al.*, 2020). En México, el cáncer de endometrio ocupa el quinto lugar de incidencia en mujeres y es la segunda causa de cáncer ginecológico,

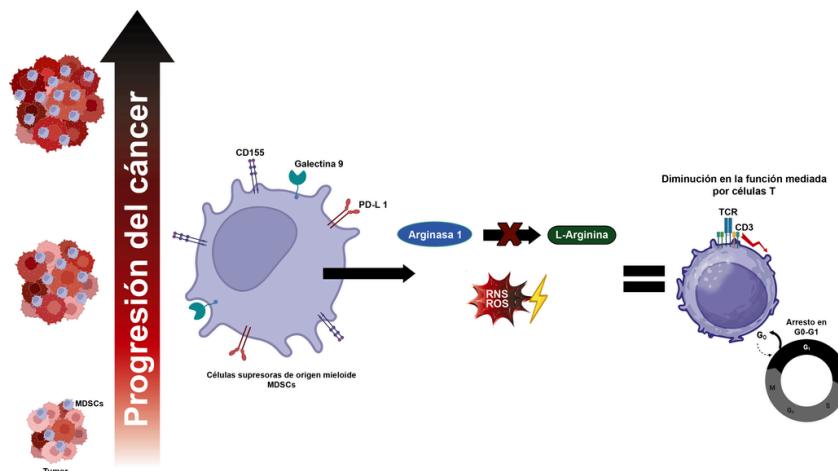


Figura 1. Rol de las células supresoras de origen mieloides y arginasa 1 en las células T. Las MDSCs son células inmunitarias inmaduras, producidas por una mielopoyesis alterada. Presentan características fenotípicas y morfológicas inmaduras, así como funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras que pueden promover el crecimiento tumoral. Estas células expresan receptores como PD-L1, galectina-9 y CD155 y producen arginasa-1 que puede suprimir la función de las células T y las NK y promover la progresión del cáncer.

después del cáncer cervicouterino (Bahena-González *et al.*, 2023). La mayoría de los casos se limitan al útero en el momento del diagnóstico: la enfermedad es local o regional recurrentemente y la metástasis afecta a menos del 10% de las pacientes.

El cáncer de endometrio es una enfermedad que afecta el revestimiento uterino y está influenciada por diversos factores de riesgo, como la edad, ya que afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años, sin embargo, en los últimos años las tasas de cáncer de endometrio también han ido en aumento significativamente en mujeres menores de 50 años (Chelmow *et al.*, 2022); la nuliparidad, debido al constante flujo de estrógenos sin oposición; el uso de terapia de reemplazo hormonal; la obesidad, debido a que el exceso de tejido adiposo puede aumentar la producción de estrógenos. La diabetes y la hipertensión también se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

Otros factores asociados con el desarrollo del cáncer de endometrio incluyen los antecedentes familiares de síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, así como las mutaciones en los cromosomas 2p y 3p, la mutación en el gen BRCA2 (relacionada con el cáncer de mama y ovario) y mutaciones en el gen p53 (Castillo Vidrio, 2023). Por otra parte, el uso del dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel se ha asociado a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres con alto riesgo debido al sobrepeso, en comparación con aquellas que no lo usan (Derbyshire *et al.*, 2021). De manera similar, se ha encontrado que el uso de anticonceptivos orales combinados también disminuye este riesgo (Harajka *et al.*, 2025).

Tradicionalmente, los cánceres de endometrio se clasifican en tumores tipo 1 y tipo 2. Los tipo 1 son tumores endometrioides de bajo grado (grado 1 y 2) son los más frecuentes y son dependientes de estrógenos, debido a que el estrógeno estimula la división de las células endometriales. Generalmente se detectan en una etapa temprana, y el 80% de los casos se limitan al útero al momento del diagnóstico. El pronóstico suele ser favorable, con tasas de supervivencia a 5 años del 80-90% para pacientes con enfermedad en etapa I (Rios-Doria *et al.*, 2024).

Mientras que los tipos 2 tienen un comportamiento más agresivo (grado 3) y peor pronóstico. Suelen presentar diseminación extrauterina en el momento del diagnóstico y el riesgo de recurrencia de la enfermedad tanto local como metastásica es mayor. En esta clasificación se incluyen los carcinomas serosos, carcinomas de células claras, carcinosarcomas, la mayoría de los carcinomas endometrioides de grado 3 y cánceres indiferenciados (Chelmow *et al.*, 2022).

## Respuesta inmune en cáncer de endometrio

El microambiente tumoral en cáncer de endometrio está constituido por células tumorales, células estromales (fibroblastos asociados al cáncer, células endoteliales y pericitos), matriz extracelular y células inmunes (Dey *et al.*, 2023). Entre las células inmunitarias se encuentran los linfocitos T, los macrófagos asociados a tumores (TAMs), MDSCs, células natural killer (NK), las células dendríticas (DC) y los linfocitos B (Zhang *et al.*, 2023). Algunos subgrupos de estas células son capaces de frenar el crecimiento y avance de los tumores, mientras que otros favorecen la inmunosupresión, facilitando que las células tumorales evadan la vigilancia inmunitaria (Dakal *et al.*, 2024).

Los TAMs son macrófagos presentes en el microambiente tumoral (TME) que desempeñan roles tanto antitumorales (M1) como protumorales (M2) en el desarrollo de los tumores. Los TAMs son la población de células inmunes más abundante en el TME. Se originan a partir de monocitos que son reclutados dentro del TME y se polarizan a TAMs funcionalmente distintos bajo diferentes estímulos. Quimiocinas como CCL-2/5, el factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1), el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y componentes del complemento como C5a son ampliamente reconocidos por su importante papel en el reclutamiento de monocitos (Sun *et al.*, 2023). Se ha observado que en pacientes con cáncer de endometrio los TAMs son mayormente del tipo M2 y su presencia se asocia con tumores más agresivos (Jewell *et al.*, 2014). Las células de cáncer de endometrio presentan un aumento en ruta de la glucólisis anaerobia, lo que conlleva a una mayor producción de lactato. El lactato derivado de las células tumorales de endometrio promueve la polarización de los TAMs a M2 (Liu *et al.*, 2025), y a su vez, los M2 favorecen la progresión tumoral.

En comparación con los tejidos adyacentes no tumorales, las células NK dentro del TME interactúan fuertemente con los TAMs y muestran una disminución en la expresión de genes efectores citotóxicos, como PRF1 y la mayoría de las granzimas (GZMA, GZMH y GZMM). Esto indica un deterioro potencial en su capacidad para eliminar células diana. Además, estas células NK en el tumor exhiben niveles más altos de NR4A1, un conocido mediador de la disfunción de las células T, lo que se cree que limita la eficacia de las células T CAR en tumores sólidos (Shi *et al.*, 2024). En pacientes con cáncer de endometrio se observa un menor infiltrado de células NK que en los tejidos adyacentes al tumor. Las células NK infiltrantes de tumor tienen una mayor expresión de receptores de inhibición como TIGIT y Tim-3, los cuales se incrementan aún más en pacientes con invasión de ganglios linfáticos (Degos *et al.*, 2019).

Funcionalmente hablando, las células NK infiltrantes producen menos IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y granzima B.

Las DC son importantes células presentadoras de antígenos (APCs) cruciales para activar las células T y acondicionar el TME con diferentes citocinas reguladoras. La inmadurez de las DCs resulta en una presentación ineficaz de los antígenos tumorales, lo que induce tolerancia hacia ellos y promueve la progresión tumoral. Las células NK producen CCL5 y XCL1, que actúan como quimioatractantes para las DCs, contribuyendo así a su acumulación intratumoral. En cáncer de endometrio en comparación con endometrios sanos se observan cambios morfológicos en las células dendríticas, además de una disminución en la expresión de CD80, CD86 y CD40, moléculas involucradas en la activación y regulación de las respuestas inmunes mediadas por linfocitos T y B (Dyduch *et al.*, 2023).

Para que las respuestas antitumorales sean efectivas, es necesario que los linfocitos efectores dentro del microambiente tumoral sean capaces de mediar la eliminación de células cancerosas. Sin embargo, en cáncer se observan cambios funcionales de las células T CD8 asociados a un fenómeno conocido como agotamiento.

El agotamiento de las células T intratumorales es un proceso regulador que limita su actividad funcional debido a la estimulación antigénica crónica. Esto ocurre principalmente en el cáncer, a causa de la estimulación prolongada del receptor de células T (TCR) y la señalización de proteínas de puntos de control inmunológico. También se asocia a cambios en el microambiente tumoral, como la reducción de nutrientes y la hipoxia. Este proceso se caracteriza por una baja capacidad de proliferación, alta expresión de receptores inhibidores, alteraciones metabólicas y una programación celular alterada (Baessler & Vignali, 2024).

Se ha demostrado que, en pacientes con cáncer de endometrio, el número de células T CD8+ es menor en comparación con sujetos sanos. Por lo tanto, una mayor presencia de estas células se asocia con un mejor pronóstico, mientras que una menor frecuencia de estas se ha observado en pacientes con cáncer en estadio avanzado (Zhang *et al.*, 2023).

### Células supresoras de origen mieloide (MDSC)

Las MDSC se originan a partir de células madre hematopoyéticas (HSC) como resultado de una mielopoyesis alterada. En circunstancias no patológicas, la mielopoyesis es un proceso estructurado para mantener el suministro constante de células mieloídes. Sin embargo, cuando se observa una inflamación crónica, como ocurre en el desarrollo del cáncer, se induce una mielopoyesis aberrante y sostenida que favorece la generación de células mieloídes inmaduras (Li *et al.*, 2021; Chiba *et al.*, 2018).

Por otra parte, las células tumorales producen diferentes mediadores que inhiben la diferenciación a células mieloídes maduras en paralelo a la expansión de MDSCs desde la médula ósea (Li *et al.*, 2021; Safarzadeh *et al.*, 2020). La hipoxia, la deficiencia de nutrientes, la acidez, el estrés del retículo endoplásmico y la producción a largo plazo de mediadores inflamatorios en el microambiente tumoral también promueven la generación de células supresoras (Lasser *et al.*, 2024).

Además del cáncer, algunas condiciones patológicas caracterizadas por estados de inflamación crónica y las enfermedades autoinmunes, provocan la mielopoyesis alterada y sostenida para evitar que el huésped sufra un daño tisular extenso causado por una inflamación no resuelta, favoreciendo así el desarrollo de MDSCs (Li *et al.*, 2021).

Las MDSCs se diferencian a las células mieloídes maduras diferenciadas (macrófagos, células dendríticas o neutrófilos) y se subdividen en dos subpoblaciones principales según sus características fenotípicas y morfológicas: MDSCs monocíticas (M-MDSC) y MDSCs polimorfonucleares (PMN, también conocidas como MDSC granulocíticas). Estas células tienen características distintivas, son fenotípica y morfológicamente inmaduras, tienen actividades fagocíticas relativamente débiles, así como funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras (Mabuchi & Sasano, 2021). Existe una tercera subpoblación llamada MDSCs tempranas (e-MDSC) caracterizada por una menor diferenciación que puede dar lugar tanto a PMN-MDSCs como a M-MDSCs. Se diferencian en función de sus marcadores de células mieloídes inmaduras y están implicadas en las primeras etapas de la supresión inmunitaria.

Las M-MDSC y las PMN-MDSC suprimen la respuesta inmunitaria de las células T a través de la señalización STAT3/Arginasa-1 y de mecanismos como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la actividad de la Arginasa-1 (Gong *et al.*, 2023).

Con respecto al papel inmunosupresor de las MDSC, también se incluye la producción de indolamina 2,3-dioxigenasa, que disminuye los niveles de triptófano en el microambiente tumoral, lo que lleva a la inducción del arresto del ciclo celular o apoptosis de las células T. Las MDSCs también pueden producir citocinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF- $\beta$ , que afectan la función de las células NK e inducen la expansión de las células T reguladoras (Treg). Las MDSCs y las células Treg estimulan la angiogénesis mediante la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y la prostaglandina E2. El VEGF-A no solo crea una barrera endotelial, sino que también induce la angiogénesis y causa inmunosupresión. El VEGF-A bloquea la maduración de las DC, lo que disminuye la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Este mecanismo de inmunotolerancia, dirigido por la angiogénesis, promueve la acumulación de células inmunorreguladoras, como los linfocitos Treg y las MDSCs. Asimismo, inhibe la diferenciación, proliferación y funciones de los linfocitos T y las células NK (Law *et al.*, 2020; Suszczk *et al.*, 2021).

Además de los mecanismos inmunosupresores previamente mencionados, se promueve la progresión del cáncer al estimular la angiogénesis tumoral, promoviendo la invasividad al facilitar la transición epitelial-mesenquimal o potenciar la actividad metastásica de las células tumorales mediante la generación de nichos premetastásicos (Mabuchi & Sasano, 2021).

### Arginasa-1

La Arginasa-1 es una metaloenzima binuclear que contiene manganeso y cataliza la conversión de L-arginina en L-ornitina y urea, desempeñando un papel vital en el ciclo de la urea (Niu *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023). Además de su función en el ciclo de la urea para la eliminación del amoníaco, la vía de la Arginasa-1 limita la disponibilidad de arginina para la síntesis de óxido nítrico (NO) y citrulina. La L-ornitina también se metaboliza aún más convirtiéndose en prolina y poliaminas, que impulsan la síntesis de colágeno y las vías energéticas fundamentales para la proliferación celular y la reparación de tejidos (S. Clemente *et al.*, 2020).

También se encuentra involucrada en la senescencia, la apoptosis, la autofagia, así como las respuestas inflamatorias en varios tipos de células (Molaro *et al.*, 2025). Se ha encontrado que pacientes con cáncer pueden experimentar supresión inmune asociada con una mayor cantidad Arginasa-1 circulante y una menor cantidad de L-arginina en comparación con sujetos sanos, esto se correlaciona con un estadio clínico avanzado y un peor pronóstico (Grzywa *et al.*, 2020).

La arginasa-1 modula la función de las células T y de células NK al depletar la L-arginina, debido a que la arginina es esencial para las funciones vitales de la célula, como la supervivencia, proliferación y diferenciación, la producción de citocinas y las funciones efectoras de las células T (Vonwirth *et al.*, 2021). Además, la regulación positiva de Arginasa-1 aumenta los niveles de la proteína quinasa B fosforilada (AKT) y de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), lo que en última instancia provoca el escape inmunológico de las células cancerosas promoviendo la supervivencia, proliferación y metástasis (Niu *et al.*, 2022).

### Papel de las células supresoras de origen mieloide y de la Arginasa-1 en cáncer de endometrio

La interacción entre las MDSCs y la arginasa-1 no se ha estudiado a fondo en el cáncer de endometrio, sin embargo

existen investigaciones que evalúan el papel de las MDSCs en cáncer de endometrio (Yokoi *et al.*, 2019; Vanderstraeten *et al.*, 2014). En un estudio en pacientes con cáncer de endometrio y cérvix se observó que moléculas secretadas por las células tumorales como G-CSF, IL-6 influyen en la expansión de MDSCs al inducir su diferenciación a partir de células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos (Mabuchi & Sasano, 2021).

En otro estudio se determinó que en pacientes con cáncer de endometrio el número de MDSCs infiltrantes del tumor se asoció con una disminución de linfocitos T CD8+ en el tumor y un aumento de la expresión de G-CSF o IL-6 (Yokoi *et al.*, 2019), así como con la presencia de células madre del cáncer.

Las MDSCs facilitan la evasión inmunitaria tumoral consumiendo aminoácidos esenciales como la L-arginina, principalmente a través de la expresión de Arginasa-1. La activación de Arginasa-1 en MDSCs, inducida por señales como IL-4 e IL-13 a través de IL-4R $\alpha$  y STAT6, promueve la inmunosupresión y favorece la progresión tumoral (Jou *et al.*, 2024; Bergerud *et al.*, 2024). La Arginasa-1 generada por las MDSC reduce la L-arginina, lo que provoca el bloqueo de la fase G0-G1 durante la proliferación de linfocitos T y disminuye la expresión de la cadena CD3 del TCR, lo que conlleva al escape tumoral (Ma *et al.*, 2022). En cáncer de endometrio se observa un aumento en la expresión de arginasa-1 y de MDSCs infiltrantes del tumor (Figura 1) (Vanderstraeten *et al.*, 2014).

El tratamiento quirúrgico tiene un impacto en la regulación de las MDSCs. La resección quirúrgica, independientemente de la eliminación del tumor primario, al igual que los procesos sistémicos de cicatrización, causa una remodelación de los subconjuntos mieloides hacia estados inmunosupresores debido al incremento de IL-6, G-CSF y CCL2 circulantes; la modulación de los subconjuntos mieloides en el entorno adyuvante puede prevenir las metástasis posquirúrgicas (Hiam-Galvez *et al.*, 2021).

La cirugía y la radioterapia son opciones de tratamiento curativo en pacientes con cáncer de endometrio si son diagnosticados a tiempo. Algunos estudios han observado que la radioterapia puede inducir efectos opuestos en el reclutamiento de MDSC en el microambiente del tumor. Por un lado, puede favorecer un incremento de MDSCs o inducir una disminución en el número de células en el sitio del tumor (Xu *et al.*, 2013). En pacientes con cáncer de endometrio aún se desconoce el efecto de estos tipos de terapia en la modulación de las MDSCs.

Debido a la capacidad de las MDSC para modular las células inmunitarias facilitando la progresión tumoral, la modulación de las MDSC se considera un blanco terapéutico importante para el tratamiento de cualquier tipo de tumor maligno, no solo de cáncer de endometrio.

### Conclusión

El cáncer de endometrio en México representa un importante reto oncológico, situándose como la segunda neoplasia ginecológica más frecuente. Los hallazgos sobre el papel de la Arginasa-1 y las células MDSCs en la evasión inmunitaria han revelado mecanismos clave en la progresión tumoral, que pueden ser considerados blancos terapéuticos potenciales. En cáncer de endometrio las MDSCs incrementan en el infiltrado tumoral, lo que favorece un ambiente inmunosupresor y un mal pronóstico de la enfermedad. Al tratarse de células con capacidad de inhibir poblaciones de células T y células NK, puede favorecer el escape inmunológico del tumor. Además, las frecuencias de estas células también incrementan en estadios avanzados de la enfermedad. Con respecto al efecto del tratamiento farmacológico o quirúrgico en las MDSCs de pacientes con cáncer de endometrio se desconoce el efecto. Por lo cual, se requiere de la realización de más estudios para determinar los cambios de estas poblaciones celulares y su efecto en los pacientes con cáncer de endometrio.

## Literatura citada

- Bahena-González, A., Isla-Ortiz, D., Trejo-Durán, E., Arango-Bravo, E., Cano-Blanco, C., Morales-Vásquez, F., et al. (2023). Oncoguía de cáncer de endometrio 2023. *LAJCSMT*, 5(1), 194-205. <https://doi.org/10.34141/LJCS5711966>
- Baessler, A., & Vignali, D. A. A. (2024). T Cell Exhaustion. *Annual Review of Immunology*, 42(1), 179-206. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-110914>
- Bergerud, K. M. B., Berkseth, M., Pardoll, D. M., Ganguly, S., Kleinberg, L. R., Lawrence, J., et al. (2024). Radiation Therapy and Myeloid-Derived Suppressor Cells: Breaking Down Their Cancerous Partnership. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 119(1), 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.11.050>
- Bianco, B., Barbosa, C. P., Trevisan, C. M., Lagana, A. S., & Montagna, E. (2020). Endometrial cancer: a genetic point of view. *Translational Cancer Research*, 9(12), 7706-7715. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2334>
- Bronte, V., & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nature Reviews Immunology*, 5(8), 641-654. <https://doi.org/10.1038/nri1668>
- Castillo Vidrio, G. M. (2023). *Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio etapas clínicas I y II e histología serosa tratadas con quimioterapia y radioterapia adyuvante en el Hospital en Oncología de Centro Médico Siglo XXI durante el periodo de 2015 a 2020* [Tesis de especialidad, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio DGB-UNAM. <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/b529ebde-e283-4e40-92e0-79e31581aaa5/content>
- Chelmow, D., Brooks, R., Cavens, A., Huber-Keener, K., Scott, D. M., Sheth, S. S., et al. (2022). Executive Summary of the Uterine Cancer Evidence Review Conference. *Obstetrics & Gynecology*, 139(4), 626-643. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004711>
- Chiba, Y., Mizoguchi, I., Hasegawa, H., Ohashi, M., Orii, N., Nagai, T., et al. (2018). Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(8), 1363-1376. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2724-5>
- Dakal, T. C., George, N., Xu, C., Suravajhala, P., & Kumar, A. (2024). Predictive and Prognostic Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cells: Tailoring Personalized Treatments against Different Cancer Types. *Cancers*, 16(9), 1626. <https://doi.org/10.3390/cancers16091626>
- De Visser, K. E., & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 41(3), 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.02.016>
- Degos, C., Heinemann, M., Barrou, J., Boucherit, N., Lambaudie, E., Savina, A., et al. (2019). Endometrial Tumor Microenvironment Alters Human NK Cell Recruitment, and Resident NK Cell Phenotype and Function. *Frontiers in Immunology*, 10, 877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00877>
- Derbyshire, A. E., Allen, J. L., Gittins, M., Lakhiani, B., Bolton, J., Shaw, J., et al. (2021). PROgesterone Therapy for Endometrial Cancer Prevention in Obese Women (PROTEC) Trial: A Feasibility Study. *Cancer Prevention Research*, 14(2), 263-274. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0248>
- Dey, D. K., Krause, D., Rai, R., Choudhary, S., Dockery, L. E., & Chandra, V. (2023). The role and participation of immune cells in the endometrial tumor microenvironment. *Pharmacology & Therapeutics*, 251, 108526. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108526>
- Dydych, G., Miążek, A., Laskowicz, Ł., & Szpor, J. (2023). Distribution of DC Subtypes: CD83+, DC-LAMP+, CD1a+, CD1c+, CD123+, and DC-SIGN+ in the Tumor Microenvironment of Endometrial Cancers—Correlation with Clinicopathologic Features. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1933. <https://doi.org/10.3390/ijms24031933>
- Fakhri, S., Moradi, S. Z., Abbaszadeh, F., Faraji, F., Amirian, R., Sinha, D., et al. (2024). Targeting the key players of phenotypic plasticity in cancer cells by phytochemicals. *Cancer Metastasis Reviews*, 43(1), 261-292. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10161-8>
- Gong, H., Zhao, J., Xu, W., Wan, Y., Mu, X., & Zhang, M. (2023). The distribution of myeloid-derived suppressor cells subsets and up-regulation of programmed death-1/PD-L1 axis in peripheral blood of adult CAP patients. *PLoS ONE*, 18(9), e0291455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291455>
- Grzywa, T. M., Sosnowska, A., Matryba, P., Rydzynska, Z., Jasinski, M., Nowis, D., et al. (2020). Myeloid Cell-Derived Arginase in Cancer Immune Response. *Frontiers in Immunology*, 11, 938. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00938>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Harajka, A., Hercsik, T., Das Virgens, I. P. A., Máthé, I., Tornyossy, Z., AlFarwi, A., et al. (2025). Association of oral contraceptives and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 104(4), 591-603. <https://doi.org/10.1111/aogs.15043>

- Hiam-Galvez, K. J., Allen, B. M., & Spitzer, M. H. (2021). Systemic immunity in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21(6), 345-359. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>
- Jewell, E. L., Huang, J. J., Abu-Rustum, N. R., Gardner, G. J., Brown, C. L., Sonoda, Y., et al. (2014). Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecologic Oncology*, 133(2), 274-277. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.028>
- Jou, E., Chaudhury, N., & Nasim, F. (2024). Novel therapeutic strategies targeting myeloid-derived suppressor cell immunosuppressive mechanisms for cancer treatment. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 5(1), 187-207. <https://doi.org/10.37349/etat.2024.00212>
- Lasser, S. A., Ozbay Kurt, F. G., Arkhypov, I., Utikal, J., & Umansky, V. (2024). Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 21(2), 147-164. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00846-y>
- Law, A. M. K., Valdes-Mora, F., & Gallego-Ortega, D. (2020). Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer. *Cells*, 9(3), 561. <https://doi.org/10.3390/cells9030561>
- Li, K., Shi, H., Zhang, B., Ou, X., Ma, Q., Chen, Y., et al. (2021). Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 362. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00670-9>
- Liu, X., Sun, H., Liang, J., Yu, H., Xue, M., Li, Y., et al. (2025). Metabolic interplay between endometrial cancer and tumor-associated macrophages: lactate-induced M2 polarization enhances tumor progression. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 923. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06235-6>
- Ma, T., Renz, B. W., Ilmer, M., Koch, D., Yang, Y., Werner, J., et al. (2022). Myeloid-Derived Suppressor Cells in Solid Tumors. *Cells*, 11(2), 310. <https://doi.org/10.3390/cells11020310>
- Mabuchi, S., & Sasano, T. (2021). Myeloid-Derived Suppressor Cells as Therapeutic Targets in Uterine Cervical and Endometrial Cancers. *Cells*, 10(5), 1073. <https://doi.org/10.3390/cells10051073>
- Mazzoni, A., Bronte, V., Visintin, A., Spitzer, J. H., Apolloni, E., Serafini, P., et al. (2002). Myeloid Suppressor Lines Inhibit T Cell Responses by an NO-Dependent Mechanism. *The Journal of Immunology*, 168(2), 689-695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.689>
- Molaro, M. C., Battisegola, C., Schiano, M. E., Failla, M., Rimoli, M. G., Lazzarato, L., et al. (2025). Synthesis of Arginase Inhibitors: An Overview. *Pharmaceutics*, 17(1), 117. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010117>
- Niu, F., Yu, Y., Li, Z., Ren, Y., Li, Z., Ye, Q., et al. (2022). Arginase: An emerging and promising therapeutic target for cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112840. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112840>
- Noman, M. Z., Desantis, G., Janji, B., Hasmim, M., Karray, S., Dessen, P., et al. (2014). PD-L1 is a novel direct target of HIF-1α, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *Journal of Experimental Medicine*, 211(5), 781-790. <https://doi.org/10.1084/jem.20131916>
- Raber, P., Ochoa, A. C., & Rodríguez, P. C. (2012). Metabolism of L-Arginine by Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer: Mechanisms of T cell suppression and Therapeutic Perspectives. *Immunological Investigations*, 41(6-7), 614-634. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.680634>
- Rios-Doria, E., Abu-Rustum, N. R., Alektiar, K. M., Makker, V., Liu, Y. L., Zamarin, D., et al. (2024). Prognosis of isolated tumor cells and use of molecular classification in early stage endometrioid endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 34(9), 1373-1381. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-005522>
- Roerden, M., & Spranger, S. (2025). Cancer immune evasion, immunoediting and intratumour heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 25(5), 353-369. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01111-8>
- S. Clemente, G., Van Waarde, A., F. Antunes, I., Dömling, A., & H. Elsinga, P. (2020). Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5291. <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>
- Safarzadeh, E., Asadzadeh, Z., Safaei, S., Hatefi, A., Derakhshani, A., Giovannelli, F., et al. (2020). MicroRNAs and lncRNAs—A New Layer of Myeloid-Derived Suppressor Cells Regulation. *Frontiers in Immunology*, 11, 572323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572323>
- Shi, W., Wu, W., Wang, J., & Meng, X. (2024). Single-cell transcriptomics reveals comprehensive microenvironment and highlights the dysfunctional state of NK cells in endometrioid carcinoma. *Medicine*, 103(13), e37555. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037555>

- Sun, Y., Jiang, G., Wu, Q., Ye, L., & Li, B. (2023). The role of tumor-associated macrophages in the progression, prognosis and treatment of endometrial cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1213347. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1213347>
- Suszczyk, D., Skiba, W., Jakubowicz-Gil, J., Kotarski, J., & Wertel, I. (2021). The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) in the Development and/or Progression of Endometriosis-State of the Art. *Cells*, 10(3), 677. <https://doi.org/10.3390/cells10030677>
- Vanderstraeten, A., Luyten, C., Verbist, G., Tuyaerts, S., & Amant, F. (2014). Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 63(6), 545-557. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1537-8>
- Vonwirth, V., Bülbül, Y., Werner, A., Echchannaoui, H., Windschmitt, J., Habermeier, A., et al. (2021). Inhibition of Arginase 1 Liberates Potent T Cell Immunostimulatory Activity of Human Neutrophil Granulocytes. *Frontiers in Immunology*, 11, 617699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617699>
- Wang, X., Xiang, H., Toyoshima, Y., Shen, W., Shichi, S., Nakamoto, H., et al. (2023). Arginase-1 inhibition reduces migration ability and metastatic colonization of colon cancer cells. *Cancer & Metabolism*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40170-022-00301-z>
- Wang, Y., Liu, N., Guo, X., Han, R., Bai, J., Zhong, J., et al. (2025). The immune microenvironment in endometrial carcinoma: mechanisms and therapeutic targeting. *Frontiers in Immunology*, 16, 1586315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1586315>
- Xu, J., Escamilla, J., Mok, S., David, J., Priceman, S., West, B., et al. (2013). CSF1R Signaling Blockade Stanches Tumor-Infiltrating Myeloid Cells and Improves the Efficacy of Radiotherapy in Prostate Cancer. *Cancer Research*, 73(9), 2782-2794. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3981>
- Yokoi, E., Mabuchi, S., Komura, N., Shimura, K., Kuroda, H., Kozasa, K., et al. (2019). The role of myeloid-derived suppressor cells in endometrial cancer displaying systemic inflammatory response: clinical and preclinical investigations. *OncoImmunology*, 8(12), e1662708. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1662708>
- Zhang, C., Wang, M., & Wu, Y. (2023). Features of the immunosuppressive tumor microenvironment in endometrial cancer based on molecular subtype. *Frontiers in Oncology*, 13, 1278863. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1278863>