

RECLUTAMIENTO DE MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES DURANTE EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE COLON ASOCIADO A COLITIS (CAC) EN DEFICIENCIA DE STAT1

Armando Vázquez-Sandoval¹, Sonia A. León-Cabrera¹, Emmanuel Molina-Guzmán², Luis I. Terrazas^{1,2}. ¹Unidad de Biomedicina, FES-Iztacala, UNAM. ²Laboratorio Nacional en Salud, FES-Iztacala, UNAM

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial. En México el CRC constituye el primer lugar en incidencia de los tumores del tubo digestivo, las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) crónicas, como la Colitis Ulcerativa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD) son un importante factor etiológico en el desarrollo del CRC ya que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC). Se ha sugerido que la patogénesis molecular del epitelio inflamatorio puede jugar un papel crítico en la iniciación y progresión de la carcinogénesis. Los macrófagos asociados a tumores (TAMs) son el principal componente de los infiltrados leucocitarios en el estroma de varios tumores y son reguladores clave entre la inflamación y el cáncer, sin embargo, los mecanismos que regulan el reclutamiento y la diferenciación de estas células en la progresión colitis a cáncer aún no se conocen con claridad. El transductor de señales y activador de la transcripción 1 (STAT1) es un mediador importante de numerosas vías de señalización encargadas de mantener la homeostasis y el funcionamiento intestinal, juega un rol esencial en la inmunidad innata y media la transcripción de varios genes que codifican para proteínas con propiedades proapoptóticas, antiproliferativas, y reguladoras de la respuesta inmune. Sin embargo, la función de esta molécula en el mantenimiento y diferenciación de los macrófagos tumorales durante el cáncer de colon asociado a colitis es desconocido. En este trabajo se evaluó el papel de STAT1 en el reclutamiento de monocitos y su diferenciación a macrófagos asociados a tumores durante la progresión del cáncer de colon asociado a colitis. Utilizando el modelo de CAC que utiliza AOM/DSS en animales Wild Tipe (WT) y deficientes en STAT1 (STAT1^{-/-}). Se observó que los signos asociados a la enfermedad fueron menos agresivos en los animales WT en comparación con los animales STAT1^{-/-}; además, los animales WT desarrollaron pólipos/tumores desde el día 40 hasta el día 68, mientras que el desarrollo de pólipos /tumores en los animales deficientes en STAT1 fue observado desde el día 20 hasta el día 68, mismos en los que se observaron alteraciones histopatológicas más agravadas desde las etapas más tempranas y disminución en la tasa de supervivencia. El análisis en el infiltrado de macrófagos totales (F4/80+) en el tejido intestinal y en el bazo mostró que los animales deficientes en STAT1 presentan una menor acumulación en comparación a los ratones WT. La deficiencia de STAT1 provocó un decremento en el porcentaje de células iNOS+ a nivel de colon durante las etapas tempranas del CAC, por el contrario, favoreció el infiltrado de células Arginasa-1+, coincidiendo con el análisis en la expresión de estos genes a nivel de mRNA. De manera interesante, la ausencia de STAT1 permitió un aumento en la expresión de IL-17A en el tejido intestinal y un incremento en la producción de IL-17A, IL17F e IL-22 en sobrenadantes de células de bazo, sugiriendo una posible participación de la respuesta Th17 en el desarrollo tumoral en dependencia de STAT1. El análisis en el reclutamiento de los monocitos circulantes indicó un incremento significativo en las células CD11b+Ly6Chigh en el grupo WT, mientras que los porcentajes de la población de células granulocíticas CD11b+Ly6C-Ly6G+ se vio incrementada en deficiencia de STAT1. Estos datos sugieren que STAT1 está involucrado en la prevención del desarrollo del CAC durante las etapas tempranas, debido a que en ausencia de su señalización existe un desarrollo de la enfermedad más rápido y exacerbado.