

Papel de STAT6 en la regulación de la vía de señalización Wnt durante etapas tempranas de cáncer de colon asociado a colitis

Lesly Casasola-Trejo y Sonia Andrea León Cabrera; Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

El cáncer colorrectal es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial que presenta un diagnóstico tardío, con opciones terapéuticas radicales que contribuyen a una pobre calidad de vida en los pacientes. Se sabe que el proceso inflamatorio crónico en el colon favorece el desarrollo de cáncer por diversos factores. Existe evidencia de que un fenotipo de macrófagos (M2) dependiente del transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6), que tienen un papel en la reparación del epitelio dañado es capaz de secretar ligandos Wnt. Sin embargo, se desconoce si estos ligandos se asocian a la sobre activación de la vía Wnt/ β -catenina relacionada con la proliferación descontrolada característica del cáncer. Para evaluar si estos ligandos se relacionan con la activación de la vía wnt/ β -catenina en etapas tempranas de cáncer de colon asociado a colitis (CAC) se utilizó un modelo murino con ratones silvestres (WT) y deficientes en STAT6 (STAT6^{-/-}), en el cuál se midió el índice de daño de la enfermedad y el peso durante todo experimento. Se realizaron sacrificios en etapas tempranas y tardías del desarrollo tumoral en los cuales se evaluó macroscópicamente la presencia de tumores en el colon. Se obtuvieron muestras del mismo y se hizo extracción de mRNA del tejido con el cual se realizó RT-PCR para identificar la presencia de macrófagos clásicos (iNOS), macrófagos alternativamente activados (Fizz, Arginasa), ligando wnt2b, la activación de la vía de interés por medio de el gen c-Myc así como genes para evaluar el perfil de citocinas (IL-10, TNF-alfa). Además en las etapas tempranas se obtuvieron macrófagos de lámina propia del colon y se analizaron los genes característicos de los M1 Y M2 así como del ligando Wnt2b y el gen de proliferación c-Myc. Se observó que los ratones deficientes en STAT6 presentan aumento de peso, una menor puntuación en el índice de daño de la enfermedad y desarrollo de menor número de tumores a comparación con los ratones WT. A nivel del tejido intestinal existe una mayor expresión de Arg (M2) y menor expresión de iNOS (M1) en etapas tardías de CAC en los ratones WT en comparación con los STAT6^{-/-}. En el día 40 del sacrificio (etapas tempranas) hay mayor expresión de wnt2b y c-Myc en los ratones WT a comparación de los STAT6^{-/-}. En los macrófagos obtenidos de lámina propia en etapas tempranas del CAC se observó que en deficiencia de STAT6 hay una sobreexpresión de c-Myc y Wnt 2b en comparación con el grupo WT. Los resultados previos nos muestran que STAT6 favorece el desarrollo de tumores en el modelo murino de CAC ya que en ausencia de STAT6 ante la presencia del estímulo inflamatorio aumenta la expresión del gen wnt2b y el gen de proliferación c-Myc está sobreexpresado, sugiriendo una reparación rápida del tejido en el grupo STAT6 que podría evitar el desarrollo tumoral.