

Papel que desempeña STAT6 en la actividad de células T reguladoras durante el desarrollo de cáncer de colon asociado a colitis.

Yael Gabriela Delgado Ramírez, Luis Ignacio Terrazas Valdés y Sonia Andrea León Cabrera. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Av De Los Barrios 1, Los Reyes Iztacala, Hab Los Reyes Iztacala Barrio de los Árboles/Barrio de los Héroe, 54090 Tlalnepantla, Méx. Tel: 56231138. soleonca@comunidad.unam.mx.

Antecedentes. El cáncer de colon asociado a colitis (CAC) es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. El traductor de señales y activador de la transcripción (STAT6) tiene un papel importante en la proliferación y metástasis así como en la modulación de la homeostasis intestinal, respuesta inmune y señalización celular. En nuestro grupo de trabajo, al utilizar un modelo experimental de CAC que presenta semejanzas al cáncer esporádico que se desarrolla en humanos, determinamos que los animales deficientes en STAT6 no desarrollan tumores y presentan un decremento en el infiltrado leucocitario y en la producción de citocinas pro-inflamatorias en el colon en comparación con animales silvestres. Diversos modelos experimentales, indican que STAT6 puede regular negativamente la actividad de las células Treg, sin embargo, su relación durante el CAC es desconocida. **Objetivo:** determinar si la disminución en el desarrollo tumoral en ausencia o inhibición de STAT6 se debe a alteraciones en el reclutamiento de células Treg que pudiesen modular la respuesta inmune intestinal durante las etapas tempranas del CAC **Hipótesis:** En ausencia de STAT6 las células Tregs podrán reclutarse exitosamente al sitio de inflamación y así regular el estímulo proinflamatorio inicial durante la inducción y desarrollo del cáncer de colon asociado a colitis. **Metodología.** Se administró AOM/DSS a ratones silvestres y STAT6^{-/-} evaluando cambios en el peso corporal, en el índice de daño de la enfermedad y en el desarrollo tumoral. Los animales se sacrificaron a los días 20, 40 y 68 en donde se evaluaron cambios histopatológicos, en la expresión de citocinas y quimiocinas y se determinaron cambios en el número de células Treg CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺ en los nódulos linfáticos mesentéricos, en el bazo y en la circulación durante el transcurso del CAC en ratones STAT6^{+/+} y STAT6^{-/-}. **Resultados.** Se determinó que la deficiencia de STAT6 previene el desarrollo de CAC. La disminución en la tumorigénesis se asoció con un menor infiltrado inflamatorio, una disminución en la expresión de las citocinas proinflamatorias TNF α e IFN- γ y altos niveles en la expresión de las citocinas antiinflamatorias IL-10 y TGF- β en ratones STAT6^{-/-}. Se determinó que las células CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺ incrementaron significativamente en los animales STAT6^{-/-} durante las etapas del desarrollo tumoral en comparación a los animales silvestres en circulación y NLM. Este aumento disminuyó de manera gradual a lo largo del tratamiento y la inducción de CAC. **Conclusiones.** La ausencia de STAT6 altera el reclutamiento de las células Tregs. Por lo tanto será importante caracterizar con marcadores asociados a la activación las poblaciones de células Treg y evaluar si presentan diferencias en su actividad supresora en dependencia de STAT6.