

Concertación de la inmunoevasión y la inflamación intrínseca como consecuencia de la transformación neoplásica in vitro de células madres mesenquimales

Autores Principales: Alex Miranda Rodríguez, Joel de León Delgado, Nil-da Sanchez, Rolando Pérez

Filiaciones: Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Colaboradores: Mónica Mesa Pérez (CIM), Celia María Limia (IPK), Juan Miguel Junes (Centro Español de Investigación del Cáncer), Sergio Antonio Quezada (Cancer Institute, University College of London), Armando López (CIM)

Autor para la correspondencia:

Alex Miranda Rodríguez
Centro de Inmunología Molecular
Calle 216, esq. 15, Atabey, Playa Habana 11600, Cuba
Email: alexm@cim.sld.cu
Fax: 272 0644/Telf: 7 2143162

1. Resumen

El escape a la vigilancia del sistema inmunológico es considerado una de las principales características de los tumores. Sin embargo, aún no existen evidencias que permitan discernir si el establecimiento del fenotipo inmunosupresor en las células tumorales es una consecuencia exclusiva de la influencia del sistema inmune durante la progresión tumoral o si hay una contribución intrínseca de los eventos moleculares que conducen a la transformación neoplásica. Para abordar este aspecto, se emplearon modelos experimentales de transformación neoplásica in vitro, basado en células madres mesenquimales (MSC). En el presente trabajo se demuestra que la transformación maligna refuerza las propiedades naturales de inmunoevasión de estas células mediante la reducción de los niveles de HLA I en membrana y el incremento de la capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos T. Además se evidenció que como consecuencia de la transformación ocurre una transición desde un mecanismo de supresión de la proliferación de los linfocitos T inducible por IFN- γ a uno constitutivo, que involucra TGF- β , HGF, COX-2 y PDL-1. Este trabajo demuestra que el incremento de la expresión de los mediadores de la inflamación IL-1 β y PGE2, como consecuencia de la transformación neoplásica de las MSC, sostiene la capacidad inmunosupresora de estas células. Estos resultados indican que las señales oncogénicas son capaces de concertar la inflamación intrínseca y la evasión a la inmunovigilancia, independientemente de la influencia selectiva del sistema inmune.

2. Comunicación Corta

2.1. Introducción

En el microambiente tumoral, una de las presiones externas a las que se ven sometidas las células tumorales deriva de la vigilancia que el sistema inmune ejerce sobre las células neoplásicas [Vesely y cols., 2011]. Sin embargo, de acuerdo a la teoría de la inmuoedición, el sistema inmune no solo puede destruir las células tumorales, sino también promover el desarrollo del cáncer a través de la selección de variantes celulares resistentes a este y capaces de sobrevivir en un hospedero inmunocompetente [Schreiber, 2011]. Los conocimientos acumulados en las últimas dos décadas han evidenciado cuan compleja resulta la influencia del sistema inmune en el desarrollo de

los tumores. En este sentido, existen evidencias provenientes de la investigación básica y clínica que definen al cáncer como una enfermedad inflamatoria [Mantovani y col., 2008]. La existencia de un estado inflamatorio crónico asociado al cáncer, a partir de la acción de mediadores moleculares y celulares en el microambiente de los tumores, se considera una cualidad que habilita a las células cancerosas para desarrollar el resto de las propiedades que caracterizan a las lesiones neoplásicas [Hanahan y Weinberg, 2011]. La inflamación crónica puede influir como evento extrínseco en las etapas tempranas de la progresión tumoral, pero además los eventos genéticos que causan la transformación maligna pueden provocar el establecimiento de un programa inflamatorio intrínseco en tumores donde no existe una condición inflamatoria externa [Allavena y cols., 2008]. Actualmente no existen evidencias que permitan discernir si el establecimiento del fenotipo inmunosupresor en las células tumorales es una consecuencia exclusiva de la presión del sistema inmune durante la progresión tumoral o si hay una contribución intrínseca de los eventos moleculares que conducen a la transformación neoplásica. Por otra parte, está poco explorada la influencia autocrina de los mediadores moleculares de la inflamación a la tumorigenicidad y particularmente, la contribución de estos a los mecanismos de evasión de la respuesta inmune en un contexto libre de la presión extrínseca de la inmunidad. Para abordar esta problemática se desarrolló un modelo experimental de transformación neoplásica in vitro en células madre mesenquimales (MSC del inglés Mesenchymal Stem Cells) murinas derivadas de médula ósea, basado en la disminución del gen supresor de tumores p53 y la expresión de la variante activada H-Rasv12. Así mismo se seleccionó otro modelo experimental de transformación desarrollado por Funes y cols. en el 2007, en el cual se introdujeron de manera secuencial cinco modificaciones genéticas en células madres mesenquimales humanas. Este trabajo demostró que la transformación neoplásica de células madres mesenquimales tiene la capacidad inherente de reforzar las propiedades inmunoevasoras mediante la inducción de mediadores moleculares de la inflamación.

2.2. Establecimiento de un modelo de transformación neoplásica basado en células madres mesenquimales murinas (mMSC) y su efecto sobre la respuesta T

Se crea un modelo neoplásico por infección secuencial con vectores lentivirales codificantes para la proteínas E6 del HPV16 (conlleva a disminución del gen supresor de tumores p53) y la expresión de la variante oncogénica H-Rasv12. Se demuestra que la transformación incrementa el efecto inhibitorio de las mMSC sobre la proliferación de los linfocitos T. Adicionalmente se evidencia en las mMSC neoplásicas la capacidad de inducir apoptosis en las células T, sin provocar una reducción de la expresión en membrana del marcador de activación CD25. Más relevante aun, la transformación maligna conduce a una pérdida de la dependencia de óxido nítrico para la inmunosupresión de los linfocitos T, mientras que incrementa la producción constitutiva de la molécula inflamatoria PGE2. (Sánchez N, Miranda A, Funes JM, Hevia G, Pérez R, de León J (2014) Oncogenic transformation tunes the cross-talk between mesenchymal stem cells and T lymphocytes. Cellular Immunology. 289:174–184).

2.3. Efecto de la transformación neoplásica de células madres mesenquimales humanas sobre las propiedades inmunoavasoras y la expresión de mediadores moleculares de la inflamación

Se emplea un modelo in vitro de transformación secuencial de células madres mesenquimales humanas (hMSC) desarrollado por Funes y cols., en el año 2007. Se demuestra un aumento en las propiedades inmunoavasoras de las hMSC, tanto por la reducción de los niveles de HLA I en membrana y el incremento de la capacidad de inhibición de la proliferación de linfocitos T. Así mismo, se observa una afectación global de la señalización a través del receptor del IFN- γ en las hMSC neoplásicas. Se demuestra que como consecuencia de la transformación ocurre una transición desde un mecanismo de supresión de la proliferación de los linfocitos T inducible por IFN- γ y mediado por indoleamina 2,3 dioxigenasa, a uno constitutivo, que depende de la IL-1 β e involucra moléculas secretadas y expresadas en membrana. El aumento en la expresión del mediador inflamatorio IL-1 β como consecuencia de la transformación, sostiene las propiedades inmunosupresoras de las hMSC neoplási-

cas. Estos resultados demuestran como la activación oncogénica orquesta la inflamación y el inmunoescape, independientemente de la inmunoedición en el microambiente tumoral. (Miranda A, Funes JM, Sánchez N, Limia CM, Mesa M, Quezada S, Pérez R, de León J (2015) Oncogenic transformation can orchestrate immune evasion and inflammation in human mesenchymal stem cells independently of extrinsic immune-selective pressure. *Cancer Research*. 75(15): 3032-3042).

2.4. Consideraciones finales

Este trabajo evidencia, por primera vez, que las alteraciones genéticas que conducen a la transformación neoplásica tienen la capacidad de potenciar la evasión a la vigilancia inmunológica y la inflamación intrínseca, aún en ausencia de la influencia selectiva que el sistema inmune ejerce en el microambiente tumoral. Adicionalmente, este trabajo demuestra que el aumento en la capacidad inmunosupresora de las MSC neoplásicas se produce por una transición desde un mecanismo inducible y regulado extrínsecamente por citoquinas inflamatorias, a uno constitutivo e independiente del microambiente externo. Lo anterior constituye el principal aporte al conocimiento de este estudio. La novedad científica se basa en las evidencias de que mediadores de la inflamación intrínsecos, al influir de manera autocrina sobre las MSC neoplásicas, sostienen la capacidad de estas células de suprimir la funcionalidad de los linfocitos T. Este estudio sustenta la relevancia de controlar la inflamación ligada al cáncer como estrategia para influir en la inmunoevasión. En particular, señala a la IL-1 β como mediador inflamatorio que constituye un blanco de interés en terapias antitumorales, lo cual es su principal importancia práctica.

Referencias

- [1] [Allavena, P y cols. (2008)] Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 18:3-10.

- [2] [Funes JM, y cols. (2007)] Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104:6223-6228.

- [3] [Hanahan, D y Weinberg, RA (2011)] Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 144:646-74.

- [4] [Mantovani, A y cols. (2008)] Cancer-related inflammation. *Nature.* 454:436–444

- [5] [Schreiber, RD (2011)] Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 331:1565-70.

- [6] [Vesely, MD y cols. (2011)] Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 29:235-271.