

Los guardianes del melanoma

Norma Estela Herrera González,* Gabriel Gómez Pantoja*

RESUMEN

Se ha postulado que el melanoma tiene la capacidad de producir una excelente respuesta inmunitaria, ya que hay reportes de casos en los que se ha observado regresión total del melanoma y de la metástasis. Sin embargo, las diferentes inmunoterapias utilizadas contra el melanoma han fallado continuamente, lo cual sugiere la existencia de un mecanismo supresor inmunitario. Las células Tregs son una población de linfocitos T inmunosupresores que expresan altas concentraciones de CD25+ y Foxp3+ y que constituyen entre 2 y 3% de los linfocitos TCD4+. Estas células proveen tolerancia inmunitaria a individuos sanos, y la eliminación de éstas resulta en autoinmunidad severa. Aunque aún no se conocen los mecanismos por los cuales funcionan estas células, se sabe que secretan citocinas inmunosupresoras y que inhiben la activación y proliferación de células T, con lo cual se pierde respuesta antitumoral. Por tanto, a estas células las hemos llamado "los guardianes del melanoma".

Palabras clave: melanoma, células Tregs, citocinas inmunosupresoras.

ABSTRACT

Melanoma possesses the ability to elicit a profound immune response, as demonstrated by spontaneous regression of primary and metastatic disease. However, most immune therapies fail suggesting the development of immune suppressive mechanism. Regulatory T cells (Tregs) are an immunosuppressive population of T cells expressing high levels of CD25+Foxp3+, constituting 2-3% of the total CD4+ T cell population. Although the precise mechanism of Tregs cell-induced immune suppression is not understood, Tregs cells act in part by secreting immunosuppressive cytokines and suppressing the activation and proliferation of T cells, loosing with this the anti-tumoral response. For this reason we have called these cells "the bodyguards of melanoma cells".

Key words: melanoma, Tregs, immunosuppressive cytokines.

El simple hecho de pensar que el melanoma, un tipo de cáncer sumamente agresivo, utilice las células del sistema inmunitario para su beneficio y protección es totalmente asombroso.

El melanoma surge a través de un complejo proceso de mutaciones celulares que conducen a la pérdida del control queratinocítico sobre el crecimiento y dife-

renciación del melanocito.¹ Los melanocitos dejan de responder a las señales celulares y empiezan a modular el microambiente a través de la liberación de citocinas y supresión por los linfocitos que infiltran el tumor (TIL), aumento de células supresoras mieloides inmaduras e incremento del número de macrófagos protumorigénicos M2 y de la generación de fibroblastos asociados con el melanoma.²⁻⁴

El melanoma es el más mortal de todos los tumores de la piel porque es el responsable de 75% de las muertes por cáncer cutáneo. Generalmente se trata de un tumor de la piel, pero también puede manifestarse en las mucosas y ocasionalmente en el ojo. Existen cuatro presentaciones clínicas de melanoma: el de extensión superficial, el lentigo maligno, el acral lentiginoso y el nodular. En las diferentes poblaciones cada uno de ellos difiere en histología, lugar de presentación, mutaciones reportadas y frecuencia. Los tipos histológicos más ampliamente estudiados en todo el mundo son dos: el

* Laboratorio de Oncología Molecular, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN, México, DF.

Correspondencia: Dra. Norma Estela Herrera González. Correo electrónico: neherrera@gmail.com
Recibido: mayo, 2012. Aceptado: agosto, 2012.

Este artículo debe citarse como: Herrera-González NE, Gómez-Pantoja G. Los guardianes del melanoma. Rev Esp Méd Quir 2012;17(3):206-209.

de extensión superficial y el lentigo maligno. Éstos se manifiestan con mayor frecuencia en poblaciones caucásicas, principalmente en la australiana, en la que la incidencia es de 65 casos por cada 100,000 habitantes. En contraste, los melanomas más frecuentes en nuestra población, y de los que hay escasos estudios, son el acral lentiginoso y el nodular, los cuales tienen presentaciones más agresivas y tienden a metastatizar rápidamente. Algunos de estos estudios se han realizado en nuestro laboratorio, y en dichos estudios encontramos que los genes *ABCB5*⁵ y *ABCB1*⁶ estaban altamente expresados en tejido de melanoma acral. Estos genes desempeñan una función relevante en la resistencia del melanoma a la quimioterapia.

A nivel sistémico, se ha observado que durante la evolución del melanoma hay una alta producción de CTL (linfocitos T citotóxicos o CD8+) específicos y linfocitos T cooperadores (CD4+), los cuales han demostrado ser potentes para eliminar el melanoma; sin embargo, al llegar al sitio del tumor parecería que estas células son “apagadas” por diversos mecanismos inmunosupresores.⁷

A nivel celular, el melanoma expresa diferencialmente citocinas, quimiocinas y moléculas solubles responsables de la inmunosupresión del ambiente y de la proliferación tumoral. Estas moléculas inicialmente tienen funciones de regulación en el microambiente tumoral, las cuales se van perdiendo conforme avanza el proceso a un estado de supresión inmunológica localizada.⁸

Los tumores están formados no sólo por células neoplásicas, sino también por células estromales e inmunitarias y por matriz extracelular. Los macrófagos asociados con el tumor constituyen uno de los principales infiltrados leucocitarios. Se ha demostrado que estos macrófagos desempeñan una función relevante en el inicio, el crecimiento y las metástasis de los tumores. Evidencias recientes muestran que estos macrófagos sufren cambios fenotípicos, ya que en etapas de inflamación crónica desarrollan un fenotipo tumoricida (M1).⁹ Paradójicamente, este fenotipo de macrófagos M1 predispone al inicio del tumor debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) y otros factores citotóxicos que producen daño importante a la célula, con lo cual ocasionan,

inicialmente, mutaciones en el ADN y, finalmente, la transformación neoplásica celular.¹⁰

La producción de citocinas, como el TNF- α , IL-1 e IL-6, por estos macrófagos proporciona señales de supervivencia a estas células pretumorales. Una vez establecidos los tumores, los macrófagos asociados con el tumor producen un fenotipo antiinflamatorio e inmunosupresor M2, con lo cual cooperan con el crecimiento del tumor, la angiogénesis y el establecimiento de la metástasis. Este fenotipo de macrófagos es parte importante de la población de células que llamaremos “los guardianes del melanoma”, ya que ayudan al crecimiento y mantenimiento de las células tumorales. Durante el proceso tumoral este subgrupo de macrófagos pierde la capacidad de presentación antigenica a linfocitos T y su actividad tumoricida.¹¹

Otras células que forman parte principal de la población de “los guardianes del melanoma” son los linfocitos T reguladores (Tregs). Estas células se distinguen por su elevada expresión de CD25+ y Foxp3+³ y constituyen entre 2 y 3% del total de la población de linfocitos TCD4+. La expresión de Foxp3+ es necesaria y suficiente para el desarrollo y funcionamiento de las Tregs, lo que convierte a este marcador en el más específico de dichas células. Las Tregs representan el brazo supresor de la respuesta inmunitaria, limitan la autoinmunidad y mantienen la tolerancia periférica al secretar citocinas inmunosupresoras y al suprimir la activación y proliferación de células T.¹² Las citocinas que principalmente inducen a las Tregs son el factor de crecimiento tumoral- β (TGF- β) y la IL-2, indispensables para el mantenimiento de la expresión de Foxp3+ y de su funcionalidad en la periferia.¹³

Se ha reportado que en el melanoma avanzado los linfocitos mayoritariamente infiltrados en el tumor son los Tregs, los cuales inhiben directamente cualquier actividad citotóxica y liberan grandes cantidades de IL-10.¹⁴ Estas células se han encontrado en altas concentraciones en los ganglios centinelas y en la sangre periférica de pacientes con melanoma, lo que interfiere la expansión clonal de los linfocitos efectores TCD8+ y TCD4+.¹⁵

Estudios en modelos murinos con melanoma han mostrado que la eliminación de las Tregs permite la expansión de linfocitos TCD8+, que son altamente reactivos y que son, por ende, capaces de eliminar el tumor.

En estudios en humanos se logró mejorar notablemente el tratamiento cuando la población de linfocitos se eliminó antes de la transferencia celular adoptiva.^{16,17} Las altas concentraciones séricas de Tregs en pacientes con melanoma se asocian con mal pronóstico, deficiente respuesta al tratamiento y riesgo elevado de recurrencia (Figura 1).

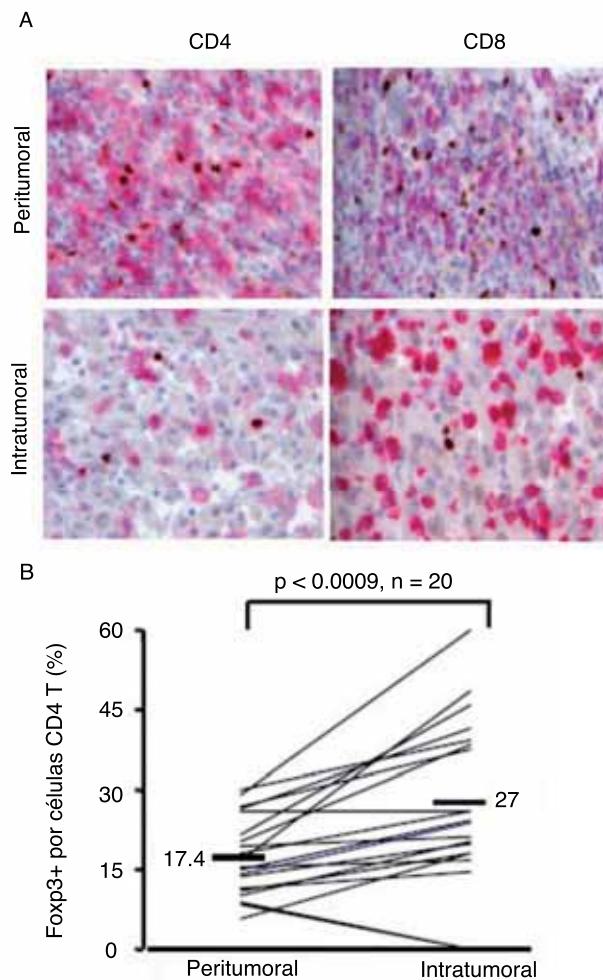


Figura 1. Se observan, mediante análisis inmunohistoquímico, células Treg Foxp3+ dentro de las secciones peritumorales e intratumorales. Se analizaron 20 lesiones de pacientes por medio de inmunohistoquímica con el propósito de conocer qué número de células T Foxp3+ había en áreas peritumorales e intratumorales del melanoma metastásico (estroma). **A.** Se visualizan las células CD4+ (primera columna) y CD8+ (segunda columna) en color rosa y se observan los núcleos de Foxp3+ en coloración marrón. **B.** En las secciones intratumorales y peritumorales de cada paciente se calculó el porcentaje de linfocitos TCD4+, Foxp3 y Tregs por el número total de linfocitos CD4+.

Las vías de señalización autocrinas y paracrinas entre el melanoma y las células que lo rodean contribuyen indudablemente a la progresión del tumor y al establecimiento de la metástasis. Esto se debe en gran medida a la alteración en el tipo y características de los linfocitos infiltrados en el tumor.⁸

La angiogénesis, impulsada por la producción autocrina de la quimiocina IL-8 y la metástasis, agrava la supresión inmunológica de distintas y específicas maneras, lo cual incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Con base en estudios realizados en modelos animales y cultivos celulares humanos, se deduce que la eliminación de gran número de Tregs en el microambiente tumoral de estos pacientes representa una opción potencialmente disponible en la inmunoterapia del futuro.¹⁶

REFERENCIAS

1. Hsu MY, Meier F, Herlyn M. Melanoma development and progression: a conspiracy between tumor and host. *Differentiation* 2002;70(9-10):522-536.
2. Ilkovitch D, Lopez DM. Immune modulation by melanoma-derived factors. *Exp Dermatol* 2008;17(12):977-985.
3. Camisaschi C, Casati C, Rini F, Perego M, et al. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J Immunol* 2010;184(11):6545-6551.
4. Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun* 2009;9:3.
5. Vásquez MI, Meraz RMA, Villanueva LCG, Magaña M, et al. ATP-binding cassette transporter ABCB5 gene is expressed with variability in malignant melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(4):341-348.
6. Flores A. Tesis de licenciatura, 2010.
7. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5233-5239.
8. Lázár-Molnár E, Hegyesi H, Tóth S, Falus A. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine* 2000;12(6):547-554.
9. Sica A, Larghi P, Mancino A, Rubino L, et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol* 2008;18(5):349-355.
10. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7(3):211-217.
11. Ghassabeh GH, De Baetselier P, Brys L, Noël W, et al. Identification of a common gene signature for type II cytokine-associated myeloid cells elicited *in vivo* in different pathologic conditions. *Blood* 2006;108(2):575-583.

12. Dieckmann D, Plottnner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. *Ex vivo* isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med* 2001;193(11):1303-1310.
13. González Parias JL, Duque Giraldo VE, Velásquez Lopera MM. Foxp3: master gene controlling the development and function of regulatory cells. *Immunol Rev* 2010;29(2):74-84.
14. Baumgartner J, Wilson C, Palmer B, Richter D, et al. Melanoma induces immunosuppression by up-regulating Foxp3(+) regulatory T cells. *J Surg Res* 2007;141(1):72-77.
15. Viguer M, Lemaître F, Verola O, Cho MS, et al. Foxp3 expressing CD4+CD25 (high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol* 2004;173(2):1444-1453.
16. Mahnke K, Schönfeld K, Fondel S, Ring S, et al. Depletion of CD4+CD25+ human regulatory T cells *in vivo*: kinetics of Treg depletion and alterations in immune functions *in vivo* and *in vitro*. *Int J Cancer* 2007;120(12):2723-2733.
17. Matsushita N, Pilon-Thomas SA, Martin LM, Riker AI. Comparative methodologies of regulatory T cell depletion in a murine melanoma model. *J Immunol Methods* 2008;333(1-2):167-179.