

Novedades en Inmunología: lo bueno y lo malo de las quimioquinas y sus receptores en el melanoma

The good and the bad of chemokines/chemokine receptors in melanoma

Alberto Woscoff¹

Dermatol Argent 2010;16(1):65-66.

Las quimioquinas (QQ) son proteínas de bajo peso molecular (8-30 kDa) que se unen a receptores de membrana G ligados a proteínas. Se han caracterizado 50 QQ y 20 receptores. Se producen en la mayoría de las células.

Su función principal es atraer y dirigir neutrófilos, monocitos, linfocitos efectoros y eosinófilos al campo de la inflamación, después que éstos han migrado desde el interior de los vasos y atravesado el medio perivascular.

Las QQ se clasifican según la ubicación de residuos de cisteína, dependiendo de donde se ubican los aminoácidos entre los dos primeros residuos de cisteína (**Cuadro 1**). La QQ son los ligandos que se unen a los receptores (**Cuadro 2**). Estas interacciones de las QQ y sus receptores (QR) son importantes en el desarrollo, reparación, infección y mantenimiento de los tejidos. Están fuertemente elevadas durante el proceso de tumorigénesis de distintos órganos, entre ellos piel y melanocitos.

Las células tumorales, merced a QQ y QR, estimulan la respuesta inmune al tumor o, por el contrario, inducen el crecimiento, la progresión, el microambiente, la angiogénesis y las metástasis.

Las células tumorales en el melanoma maligno (MM) producen CXCL1-3, 5-8, 10, CCL2 - 5 y QR CXCR 1, 2, 3, 4, 6, 7 así como también CCR 1, 2, 5, 7, 9 y 10.

CXCR3 se relaciona con la ausencia de infiltrado linfocitario y mal pronóstico.

Angiogénesis

En la angiogénesis las células producen CXCL 1, 3, 8, se unen a CXCR2 expresado en las células endoteliales y promueven el crecimiento y la migración. Las células del MM tienen la capacidad de formar estructuras semejantes a túbulos parecidas a células endoteliales, proceso denominado "mimicremía vasculogénica", cuyos genes se expresan con la galectina 3. Inhibiendo esta galectina se reduce la transcripción de este endotelio y de CXCL8, lo que produce la pérdida de esta propiedad de "mimicremía vasculogénica".

Otras QQ que afectan la vascularización tumoral son CCL 2, 5. Además de las QQ angiogénicas, en MM se producen QQ an-

Fecha de recepción: 1/7/2009 | Fecha de aprobación: 12/10/2009

1. Profesor Consulto Titular de Dermatología.

Correspondencia

Prof. Dr. Alberto Woscoff: MT de Alvear 2127 Piso 8° A, (1122) CABA, Rep. Argentina.
awoscoff@intramed.net

CUADRO 1. SUBFAMILIAS DE QUIMIOQUINAS.

CXC	Los primeros dos residuos de cisteína están separados por un aminoácido (15 componentes).
CC	Los primeros residuos de cisteína se encuentran adyacentes a otra cisteína (1 a 27 componentes).
CX3C	Tres aminoácidos separan los dos primeros residuos de cisteína (fractalquina, neurotactina).
C.	Sólo dos residuos de cisteína (una sola QQ: linfotactina).

giostáticas: CXCL9, 10, 11 que se unen a CXCR3 e inhiben la angiogénesis. CXCL4 no solo inhibe la angiogénesis sino también el crecimiento tumoral.

CXCR 2, 3, 4 y 7 modulan el crecimiento, angiogénesis y migración de las células tumorales.

Metástasis

En las metástasis los mayores determinantes son CXCR 4, CCR 7, 9.

CXCR 4 se relaciona con metástasis en pulmón, médula ósea e hígado. CCR 7 y CXCR3 en ganglios linfáticos.

CXCR 4 interviene en las primeras etapas de metástasis pulmonar. CCL21, uno de los ligandos de CCR 7, se produce en las células endoteliales linfáticas. Cuando las células del MM expresan CCR 10 se facilita la metástasis cutánea. CCR 10 correlaciona con el espesor de Breslow. La expresión de CCL 27, producida en la piel, se vincula con el descenso de niveles de linfocitos CD3+ y CD8+ en las lesiones, lo que sugiere que la relación CCR10/CCL27 facilita el escape de la vigilancia inmunológica del hospedero y favorece el crecimiento del MM.

Microambiente tumoral

Las citoquinas proinflamatorias interleuquina (IL) 1, IL-6 y TNF facilitan la capacidad metastásica. Estas citoquinas son reguladas por el factor de transcripción nuclear kappa B (NFκB). Los receptores toll-like intervienen en este factor e inducen la expresión de QQ y QQR, con aumento del proceso inflamatorio y de la “tormenta de citoquinas”, reclutando macrófagos que liberan citoquinas y factores de crecimiento y la expresión de genes que predisponen al microambiente a aumentar el crecimiento tumoral.

La producción de CCL2 por las células del MM es importante para el reclutamiento de linfocitos T citotóxicos. Dependiendo de su nivel, CCL2 promueve o reduce el crecimiento tumoral.

CUADRO 2. RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS Y SUS CORRESPONDIENTES LIGANDOS

Receptores	Ligandos
CXCR1	CXCL6 y CXCL8
CXCR2	CXCL 1-3, 5-8
CXCR4	CXCL 12
CXC3R1	CX3CL1
CCR9	CCL25
CCR7	CCL9, 21
CCR2	CCL 2, 7, 8, 13, 16

También interviene en el reclutamiento de macrófagos M2 que estimulan la angiogénesis.

Las células T reclutadas en el medio ambiente tumoral son capaces de matar las células tumorales o promover la metástasis a través de factores que facilitan la invasión intravascular.

El reclutamiento de linfocitos CD8+ y natural killer en ese ambiente son muy importantes en la vigilancia inmune y en los procesos de defensa antitumoral. Los neutrófilos reclutados en este sitio inducen la producción de CXCL8 que promueven las metástasis.

QQ angiostáticas en terapéutica

La activación de CXCL 10 por el CXCR 3, expresado en las células del MM, células endoteliales y células inmunes, es un regulador negativo importante en el crecimiento, la proliferación celular y la angiogénesis, aumentando la apoptosis. Por ello CXCL 10 o los factores que lo inducen podrían ser usados en la terapéutica.

La bioterapia con IL-12 induce INF-γ, que a su vez induce CXCL9, 10 y 11, que son angiostáticos. La infiltración de IL-12 directamente a las células tumorales desencadenaría un programa antiangiogénico.

Terapias antagonistas de QQ

Anticuerpos antiQQ o sus receptores serían útiles antagonistas de CXCR4, CCR 7, CCR9, CCR 10, CXCR2, CCL 5, CXCL8, y ya están siendo ensayados en modelos preclínicos del MM y otros tumores. Estos ensayos en fase I, II o III demuestran que estos antagonistas podrían ser usados en conjunto para bloquear el crecimiento las metástasis y la angiogénesis.

Referencia

- Richmond A, Yang J, Su Y. Pigment cell melanoma res 2009; 22:175-186