

# **Estudio de la inhibición de STAT6 en el modelo de cáncer colorrectal**

CLAVE DEL PROYECTO: CIN2018A10144

INSTITUCIÓN: 6779 – Colegio Indoamericano, S.C.

## **AUTORES**

Sebastián Martiarena Vaqueiro

Dayana Lisset Neri Espinoza

Mariana Terrazas Rodríguez

## **ASESORES**

Biól. Ana Lilia Moreno Trejo

Dr. Luis Ignacio Terrazas Valdés

ÁREA: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

DISCIPLINA: Biología

TIPO INVESTIGACIÓN: Experimental

**Índice**

Introducción.....	1
Fundamentación teórica.....	3
Metodología.....	4
Resultados .....	5
Conclusiones.....	13
Aparato Crítico.....	14

## **Resumen ejecutivo**

El cáncer es el crecimiento progresivo de cualquier tipo celular sin control. Este conjunto de células en crecimiento puede generar tumores, capaces de propagarse a otros órganos. Existe una gran variedad de cánceres, entre ellas se encuentra el cáncer colorrectal, siendo este el tercero con más incidencias a nivel mundial. En México, en 2014 se registró un aproximado de 71,900 personas fallecidas a causa de esta enfermedad, de las cuales un 47.15% fueron hombres y 52.85% fueron mujeres, colocándolo en el primer lugar de cánceres no asociados al sexo.

Generalmente, este padecimiento comienza con la acumulación de células de la lámina intestinal, lo cual da lugar a pólipos que no son cancerosos. Sin embargo, si estos pólipos continúan creciendo, favorecen el incremento del grosor de la pared del colon y del recto, dando lugar a la generación de tumores.

El desarrollo del CRC es multifactorial, dentro de los factores de riesgo ese encuentra la edad, pues más del 90% de los casos se presentan en personas mayores de 50 años. Otros factores que favorecen el desarrollo de CRC son los antecedentes familiares llevar una vida sedentaria, consumir excesivamente ciertos tipos de alimentos como carnes rojas y carnes procesadas, el tabaquismo y el alcoholismo. La inflamación crónica del tracto gastrointestinal también ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para el desarrollo del CRC.

El proceso inflamatorio asociado al desarrollo y progresión del cáncer en general, involucra la regulación del microambiente tumoral a través de la secreción de citocinas y quimiocinas. En el CAC, como en otros tipos de cáncer, se ha observado que en el inicio tumoral la infiltración de diversos tipos celulares que tienen función en la inmunidad innata y ayudan en las respuestas inmunitarias antitumorales mediante la supresión del crecimiento tumoral y la angiogénesis. La vigilancia inmune puede ayudar en la detección temprana de los focos aberrantes de la cripta y la eliminación de células que puedan progresar en adenomas y adenocarcinomas para el cáncer colorrectal

Sin embargo, cuando una inflamación crónica persiste, como en la enfermedad de Crohn y la colitis ésta puede desencadenar el desarrollo de CAC, donde se genera un ambiente que supera los mecanismos de vigilancia inmunológica y crea un microambiente que favorece la inhibición de las respuestas inmunitarias antitumorales

que favorecen el establecimiento y crecimiento de las células cancerosas, donde pueden participar macrófagos, células T reguladoras y células mieloides supresoras.

A partir del modelo de cáncer de colon asociado a colitis (CAC) en ratones, se ha podido concluir que ciertas poblaciones celulares y moléculas de la respuesta inmune, como los factores de transcripción, pueden participar en el desarrollo del CAC. Uno de los factores de transcripción involucrados en el desarrollo del CAC es el transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6). Se ha descrito que la ausencia de STAT6 genera menos tumores. Por lo tanto, es necesario conocer si la inhibición de esta molécula, influye en el desarrollo de CAC cuando ya existe un cierto avance del desarrollo tumoral

Se utilizaron ratones BALB/c Foxp3 para realizar los experimentos. Se tuvo un grupo control y cuatro grupos experimentales, a los que se les indujo el CRC con el modelo CAC. A un grupo se le añadió el vehículo (DMSO) del inhibidor (CAC+V), mientras que a los dos grupos restantes se les inhibió STAT6 en diferentes periodos (CAC+Inh2) (CAC+Inh3). Una vez sacrificados los ratones, se obtuvieron muestras de sangre, el bazo, los nódulos mesentéricos para analizar la presencia de células T reguladoras, T CD4 y T CD8. Asimismo, se extrajo el colon para contar el número de tumores y determinar su longitud. Para analizar el efecto de los tratamientos en el colon, se realizaron cortes histológicos de los ratones de cada grupo experimental.

La inhibición de STAT6 influyó positivamente al disminuir significativamente el número de tumores en el colon. Además, incrementó el porcentaje de células del sistema inmune que son cruciales para combatir procesos cancerígenos, nos sugiere que ésta molécula STAT6 podría ser un blanco terapéutico para el tratamiento del cáncer colorrectal, sin embargo, es necesario seguir estudiando las posibles vías para manipular la respuesta inmune.

## **Resumen**

El cáncer es el crecimiento progresivo de cualquier tipo celular sin control. Este conjunto de células en crecimiento genera tumores, capaces de propagarse a otros órganos. El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer tipo más común a nivel mundial. Generalmente, este padecimiento comienza con la acumulación de células en la lámina intestinal, dando lugar a pólipos que continúan creciendo que dan origen a tumores. Por lo tanto, es necesario conocer los mecanismos inmunológicos involucrados en su desarrollo. El objetivo del presente trabajo es conocer si la inhibición del transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6) influye en el desarrollo de cáncer de colon asociado a colitis (CAC) cuando ya existe un cierto avance del desarrollo tumoral. El CAC es el modelo utilizado en ratones para el estudio del CRC, lo cual nos ha permitido conocer que existen moléculas de la respuesta inmune como el STAT6. Con base en los resultados, la inhibición de STAT6 podría emplearse como un tratamiento novedoso para etapas avanzadas del CRC, ya que favorece a la respuesta inmune inflamatoria para generar protección y una reducción significativa de los tumores. Asimismo, se debe diseñar estrategias que puedan manipular el sistema inmune para generar protección.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, tumores, STAT6, inhibición, tratamiento

### **Abstract**

Cancer is the uncontrolled progressive growth of any cellular type. This set of growing cells generates tumors, capable of spreading to other organs. Colorectal cancer (CRC) is third most common type worldwide. This ailment generally begins an accumulation of cells in the intestinal lamina, which originates polyps that keep growing until they become tumors. It is necessary to know the immunologic mechanisms involved in its development. The aim of this project is to know if the inhibition of the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) has an impact on Colitis-Associated Colon Cancer (CAC) when there is a certain advance in its development. CAC is the model used in mice in order to study CRC, which has led to acknowledge the existence of molecules involved in the immune function, such as STAT6. The inhibition of this transcription factor could be employed as an innovative treatment for CRC advanced

stages, favoring the inflammatory immune function, which in turn promotes protection and a significant reduction of tumors. New strategies must be developed in order to manipulate the immune system to generate protection.

Key words: Colorectal cancer, tumors, STAT6, inhibition, treatment

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como “un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de las células que puede presentarse en cualquier parte del organismo” Organización Mundial de la Salud. (2018). OMS | Cáncer: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>). Por lo tanto, los mecanismos que controlan la diferenciación, crecimiento y proliferación celular se encuentran alterados en el cáncer, de tal forma que estas células en crecimiento generan tumores, los cuales pueden propagarse a otros órganos. El cáncer en general es una de las enfermedades que causan mayor número de muertes a nivel mundial, en el año 2015, se le atribuyeron 8.8 millones de muertes (Organización Mundial de la Salud. (2018). OMS | Cáncer: <http://www.who.int/cancer/es/>). En México, en 2014 se registró un aproximado de 71,900 personas fallecidas a causa de esta enfermedad, de las cuales un 47.15% fueron hombres y 52.85% fueron mujeres (Organización Mundial de la Salud. (2014). Perfiles oncológicos de los países: [http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex\\_es.pdf](http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf)).

El cáncer colorrectal (CRC) es la tercer neoplasia más frecuente a nivel mundial y el segundo más común no asociado al sexo en México, del cual se tienen registrados alrededor de ocho mil casos en el país. Generalmente, este padecimiento comienza con la acumulación de células de la lámina intestinal, lo cual da lugar a pólipos que no son cancerosos. Sin embargo, si estos pólipos continúan creciendo, favorecen el incremento del grosor de la pared del colon y del recto, dando lugar a la generación de tumores.

El desarrollo del CRC es multifactorial, dentro de los factores de riesgo ese encuentra la edad, ya que a pesar de que el CRC puede aparecer en adolescentes y adultos jóvenes, más del 90% de los casos se presentan en personas mayores de 50 años. Otros factores que favorecen el desarrollo de CRC son los antecedentes familiares llevar una vida sedentaria, consumir excesivamente ciertos tipos de alimentos como carnes rojas y carnes procesadas, el tabaquismo y el alcoholismo. La inflamación crónica del tracto gastrointestinal también ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para el desarrollo del CRC (Thelen, T.D., R.M. Green, and S.F. Ziegler, *Acutze*

*blockade of IL-25 in a colitis associated colon cancer model leads to increased tumor burden.* Sci Rep, 2016. 6: p. 25643). El cáncer de colon asociado a colitis (CAC) es un cáncer generalmente difícil de tratar y presenta altas tasas de mortalidad (Antoniou, E., et al., *Cytokine networks in animal models of colitis-associated cancer.* Anticancer Res, 2015. **35**(1): p. 19-24). El uso de medicamentos no esteroideos antiinflamatorios se ha reportado como una alternativa que reduce el riesgo al desarrollo del CAC, por lo que hace pensar que los mecanismos que regulan la inflamación tienen un papel primordial en el desarrollo y tratamiento de este tipo de neoplasia.

El proceso inflamatorio asociado al desarrollo y progresión del cáncer en general, involucra la regulación del microambiente tumoral a través de la secreción de citocinas y quimiocinas (Grivennikov, S.I., *Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia.* Semin Immunopathol, 2013. **35**(2): p. 229-44). En el CAC, como en otros tipos de cáncer, se ha observado que en el inicio tumoral la infiltración de diversos tipos celulares que tienen función en la inmunidad innata, como los neutrófilos, células monocíticas, células cebadas, células asesinas naturales (NK), células dendríticas y macrófagos (Swann, J.B. and M.J. Smyth, *Immune surveillance of tumors.* J Clin Invest, 2007. **117**(5): p. 1137-46), ayudan en las respuestas inmunitarias antitumorales mediante la supresión del crecimiento tumoral y la angiogénesis. La vigilancia inmune puede ayudar en la detección temprana de los focos aberrantes de la cripta y la eliminación de células que puedan progresar en adenomas y adenocarcinomas para el cáncer colorrectal (Swann, J.B. and M.J. Smyth, *Immune surveillance of tumors.* J Clin Invest, 2007. **117**(5): p. 1137-46; Atreya, I. and M.F. Neurath, *Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic strategies.* Expert Rev Anticancer Ther, 2008. **8**(4): p. 561-72). Sin embargo, cuando una inflamación crónica persiste, como en la enfermedad de Crohn y la colitis ésta puede desencadenar el desarrollo de CAC, donde se genera un ambiente que supera los mecanismos de vigilancia inmunológica y crea un microambiente que favorece la inhibición de las respuestas inmunitarias antitumorales que favorecen el establecimiento y crecimiento de las células cancerosas (Grivennikov, S.I., *Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia.* Semin Immunopathol, 2013. **35**(2): p. 229-44), donde pueden participar macrófagos, células T reguladoras y células mieloides supresoras.

Objetivo. Evaluar la participación de la molécula STAT6 como un blanco terapéutico en el desarrollo del cáncer colorrectal.

## **Fundamentación Teórica**

Existen modelos experimentales de investigación que nos permiten generar conocimiento de las enfermedades que ocurren en el humano. El modelo desarrollado en el ratón para el CRC, es el cáncer de colon asociado a colitis (CAC). A partir de este modelo, se ha podido concluir que ciertas poblaciones celulares y moléculas de la respuesta inmune, como los factores de transcripción, pueden participar en el desarrollo del CAC. Uno de los factores de transcripción involucrados en el desarrollo del CAC es el transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6). En la literatura científica reciente se ha descrito que la molécula STAT6 es un factor significativo en el desarrollo del CAC, puesto que ratones modificados genéticamente para no expresar STAT6 presentan menos tumores. Por lo que es posible pensar que STAT6 podría ser un potencial blanco terapéutico en el tratamiento y la prevención del cáncer colorrectal. Por lo tanto es necesario conocer si la inhibición de esta molécula, influye en el desarrollo de CAC cuando ya existe un cierto avance del desarrollo tumoral (Leon-Cabrera, S., Molina-Guzman E., Delgado-Ramirez, Y., Vásquez-Sandoval, A., Ledesma-Soto, Y., Pérez-Plasencia, C., Chirino, Y., Delgado-Buenrostro, Norma., Rodríguez-Sosa, M., Vaca-Paniagua, F., Ávila-Moreno, F., Gutierrez-Cirlos, E., Arias-Romero, L. y Terrazas, L. (2017). Lack of STAT6 Attenuates Inflammation and Drives Protection against Early Steps of Colitis-Associated Colon Cancer. *Cancer Oncology Research*. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0168).

Hipótesis. La inhibición de STAT6 en distintas etapas del desarrollo de cáncer de colon disminuirá el número de tumores.

## **Metodología**

Animales. Se utilizaron ratones BALB/c-Foxp3-reporteros de 8 a 10 semanas de edad, los cuales fueron procesados de acuerdo a los protocolos de cuidado de animales de laboratorio establecidos por la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Se formaron cinco grupos experimentales, cada uno con entre cuatro y cinco ratones. Al primer grupo se le consideró control. A los cuatro grupos experimentales restantes se les indujo cáncer de colon asociado a colitis (CAC) donde el segundo grupo sólo se le indujo CAC y no recibió ningún tratamiento. Al tercer grupo se le inyectó el Vehículo donde se diluyó el inhibidor STAT6 (CAC+V), mientras que al cuarto y quinto grupos se les administró el inhibidor de la molécula STAT6 en el segundo (CAC+Inh2) y tercer ciclo respectivamente (CAC+Inh3).

Inducción de cáncer de colon y tratamientos. Se utilizó el modelo de cáncer de colon asociado a colitis (CAC), para lo cual se requiere Azoximetano (AOM), este se administró por una sola vez a una concentración de 12.5 mg/kg de peso. Después de 5 días los animales se expusieron a Dextrán Sulfato de Sodio (DSS) al 2% en el agua de beber durante 7 días consecutivos, seguido de 14 días con agua normal; a esto se le consideró un ciclo de DSS. Esta exposición al DSS se repitió 2 veces más, al día 28 y 49. Después del día 42, cuando ya existen avances en el desarrollo del CAC, se inyectó cada tercer día y hasta el día del sacrificio, el inhibidor de la molécula STAT6 (AS 1517499). En otro grupo experimental a partir del día 56 (un estado más avanzado de CAC), se inyectó el inhibidor de STAT6 cada tercer día y hasta el sacrificio de los animales. El inhibidor AS 1517499 fue diluido en (dimetil-sulfóxido) DMSO y la dosis administrada vía intraperitoneal fue de 10 mg/kg de peso; durante el desarrollo del CAC, se monitoreó el peso de los ratones semanalmente y se registró el sangrado rectal después de cada ciclo.

Eutanasia. Dos semanas después del tercer ciclo de DSS se sacrificaron los ratones utilizando una cámara de CO<sub>2</sub>. Se obtuvo la sangre, el bazo, los nódulos mesentéricos de los ratones para analizar la presencia de células T reguladoras, así como células CD4 y CD8. Asimismo, se extrajo el colon, el cual se procesó para contar el número de tumores y determinar su longitud. Para analizar el efecto de los tratamientos en el

colon, se realizaron cortes histológicos de los ratones de cada grupo experimental. Después de obtener los cortes se realizó la tinción hematoxilina-eosina y Alcian blue para detectar células caliciformes, que son las células formadoras de moco.

Para confirmar la inhibición de STAT6, se realizó la prueba de Western Blot con una muestra representativa de intestino y del bazo de cada uno de los distintos grupos experimentales.

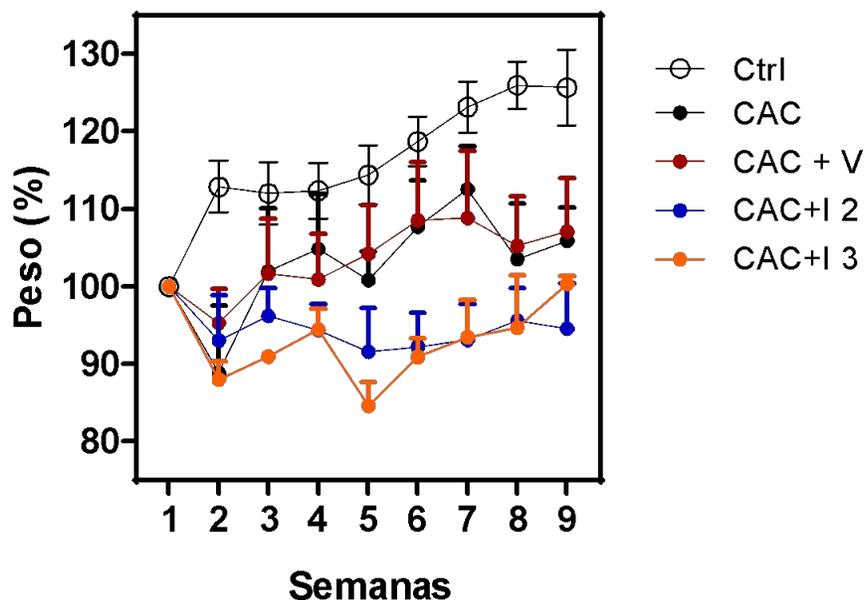
Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se hizo la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA)

## **Resultados**

### **La inhibición de STAT6 no generó una diferencia en el peso**

El peso de los ratones es un indicador del estado de salud. Por ese motivo, se registró semanalmente en un lapso de 9 semanas. Se observó un incremento constante en el peso de los ratones control (Fig. 1). En el grupo CAC y CAC+V, observamos que disminuyó el peso, pero no fue tan evidente como en los grupos CAC+Inh2 y CAC+Inh3. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre todos nuestros grupos experimentales (Fig. 1).

Otro indicador que se consideró para medir el estado de salud del animal fue el sangrado rectal. Se observó que todos los grupos de ratones con CAC sangraron, sin embargo, es importante señalar que aquellos animales que recibieron el tratamiento con el inhibidor, presentaron un menor sangrado.

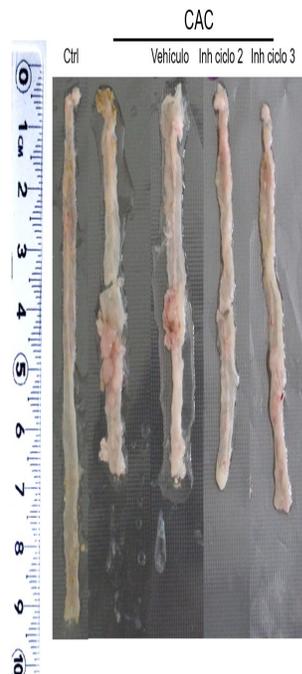


**Figura 1. Registro semanal del peso. Los ratones con CAC y tratados o no con el inhibidor de STAT6 fueron pesados semanalmente durante todo el experimento. Los datos indican que el tratamiento con el inhibidor de STAT6 no modificó significativamente el peso de los animales. N= 3 a 4 ratones por grupo.**

**La inhibición de STAT6 no generó una diferencia en la longitud del colon, pero disminuyó el número de tumores.**

Después de extraer los intestinos, se observó que el colon del grupo Ctrl, tuvo un tamaño de 9.3 cm en promedio. Se pudo detectar una disminución de la longitud del colon en los grupos experimentales a los que se les indujo CAC, alcanzando alrededor de 7 cm. De manera interesante, se observó que el colon de los animales de los grupos CAC y CAC+V presentaron una cantidad significativamente mayor de tumores comparado con aquellos observados en los grupos tratados con el inhibidor de STAT6 (Fig. 2), ya que éstos sólo presentaron pequeños pólipos.

**Figura 2. Imagen longitud del colon y tumores obtenidos en tratados con el**  
Datos representativos experimental.



representativa de la del número de animales sin tratar o inhibidor de STAT6. de un ratón por grupo

### **La inhibición de STAT6 en el segundo ciclo de DSS redujo el número de tumores**

Después de abrir los intestinos, se observó que los ratones CAC tuvieron en promedio ocho tumores, al igual que los ratones con vehículo. En contraste, los ratones tratados con el inhibidor de STAT6 desde el segundo ciclo presentaron significativamente menos tumores, sin embargo, no se observó una disminución significativa en la tumoración de los ratones tratados con el inhibidor a partir del tercer ciclo (Fig. 3).

# tumores > 2mm

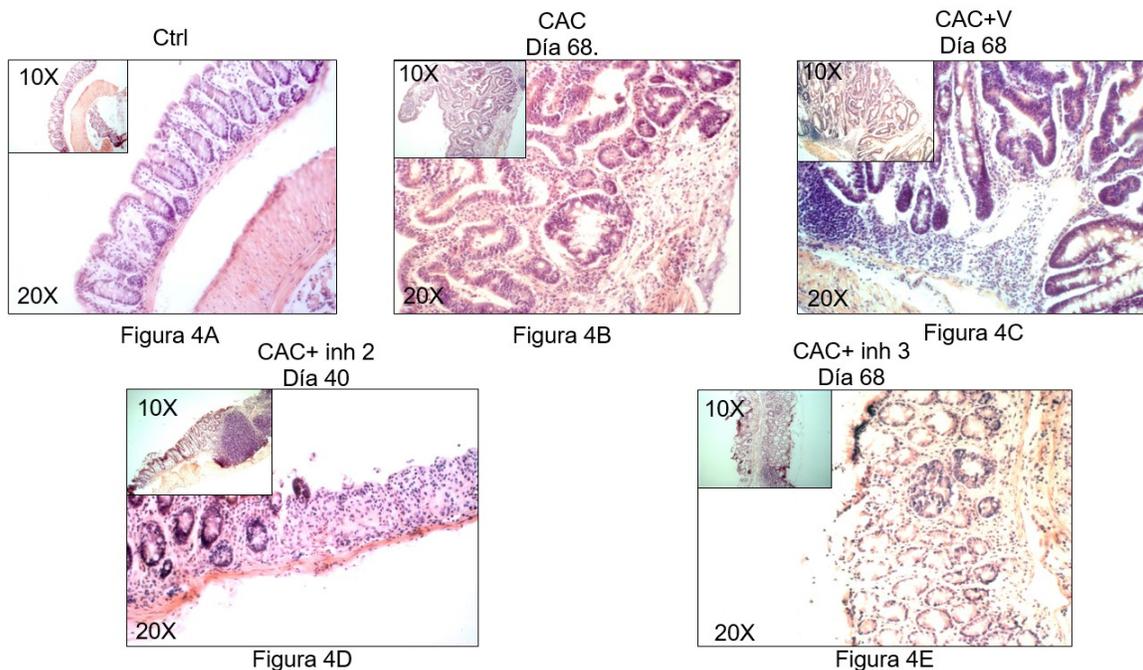
Ctrl CAC  
CAC + V  
CAC+Inh2

**Figura 3. Número de tumores mayores a 2mm. Todos los animales fueron sacrificados el mismo día.**

### **La inhibición de STAT6 en el segundo y tercer ciclos de DSS disminuyeron la patología**

Después de haber sacrificado a los ratones y haber contado los tumores, se tomó un pedazo de tejido para analizar por histología diferencias morfológicas en el infiltrado celular y en las células basales en el colon. Se observó un ligero infiltrado inflamatorio esperado, la capa muscular está bien posicionada y las vellosidades están bien definidas en el grupo control (Fig. 4A). Sin embargo, en los ratones CAC y CAC+V, hubo un infiltrado inflamatorio exacerbado, así como una destrucción total de la capa muscular y de la morfología de las vellosidades y un incremento significativo en su tamaño (Fig. 4B y Fig. 4C). En el grupo CAC+Inh2, se observó un infiltrado importante, pero menor que en los grupos CAC y CAC+V; la capa muscular tuvo un ligero engrosamiento y hubo mínimas diferencias en la morfología de las vellosidades, mientras que el colon tuvo un grosor intermedio entre el Ctrl y los CAC y CAC+V (Fig.

4D). El infiltrado en el grupo CAC+Inh3 es menor que en los ratones CAC+Inh2, y observamos que llegó hasta la capa muscular. De igual manera, se observó una alteración en la morfología de las criptas. Fue más grueso que el grupo CAC+Inh2 (Fig. 4E). Estos resultados sugieren que la inhibición de STAT6 reduce el desarrollo de tumores en el colon.



**Figura 4. Cortes histológicos del colon de animales con diferentes tratamientos. Objetivo 10X (inserto en esquina superior izquierda) y objetivo 20X. Obsérvese el tumor en los grupos CAC y CAC+V.**

### **La inhibición de STAT6 durante el desarrollo de CAC promueve el incremento del porcentaje de linfocitos T CD4**

Una población celular importante en esta investigación son los linfocitos T CD4, ya que producen interleucina 4 (IL4), que es una citocina asociada principalmente al factor de transcripción STAT6. Analizamos por citometría los porcentajes de linfocitos T CD4 y T CD8 en nódulos mesentéricos (NM). En la Fig. 5A se muestran datos representativos de un ratón por grupo. En el grupo control hubo un porcentaje cercano al 20% de linfocitos T CD4 (Fig. 5B). En nuestros grupos CAC y CAC+V hubo una reducción

cercana al 10% de ésta población celular. Sin embargo, en el grupo CAC+Inh2 se observó un incremento en el porcentaje de las células T CD4 cercano al 40%. De igual manera, el grupo CAC+Inh3 mostró un aumento en el porcentaje de células T CD4, pero no tan alta como la observada en el grupo CAC+Inh2. Estos datos nos sugieren que la inhibición de STAT6 promueve el incremento del porcentaje de linfocitos T CD4.

Los linfocitos CD8 tienen una participación importante en la eliminación de tumores. El porcentaje de linfocitos T CD8 en el grupo control fue cercano al 9% (Fig. 5C). En cambio, en los grupos CAC y CAC+V hubo una reducción de aproximadamente 50%. En aquellos animales que fueron tratados con el inhibidor, se recuperó el porcentaje de linfocitos T CD8, como se observa en los grupos CAC+Inh2 y CAC+Inh3, resultando en un aumento de entre aproximadamente 16 al 30% con respecto a la media del grupo

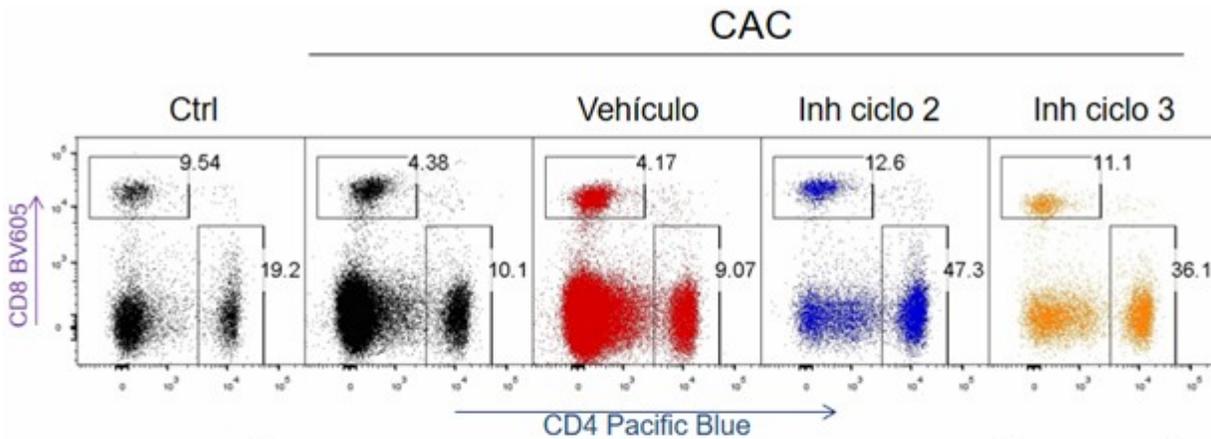


Figura 5A. Citometría de Flujo. Porcentajes de Linfocitos T CD4 Y L infocitos T CD8 en nódulos mesentéricos.

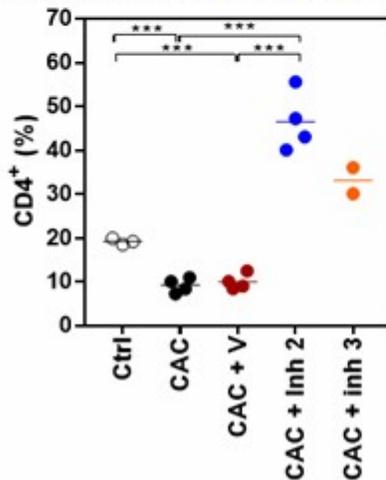


Figura 5B. Porcentaje de Linfocitos T CD4.

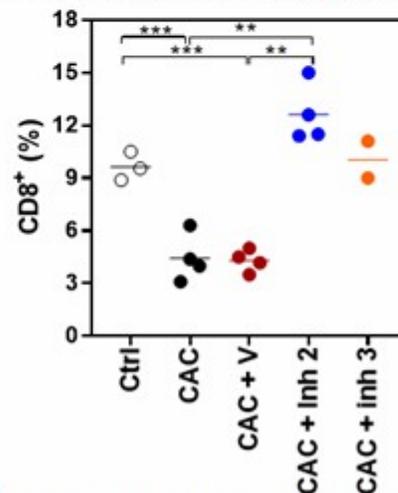


Figura 5C. Porcentaje de Linfocitos T CD8.

Figura 5. Porcentaje de linfocitos T CD4 y T CD8 por citometría de flujo. Fig. 5A: Imagen representativa de un ratón por grupo. control.

En conjunto estos datos sugieren que la inhibición de STAT6 promueve el incremento del porcentaje de linfocitos T CD4 y T CD8, lo cual puede estar relacionado con la reducción en el número de tumores en estos ratones.

**La inhibición de STAT6 no genera una diferencia del porcentaje de producción de Foxp3.**

Los ratones utilizados (BALB/c Foxp3-reporteros) expresan la proteína verde fluorescente (EGFP) después del promotor del Factor de Transcripción Foxp3, el cual se expresa en células T reguladoras, encargadas de suprimir la respuesta inmunológica (referencia). Se analizó por citometría de flujo el porcentaje de linfocitos T CD4 y Foxp3 en nódulos mesentéricos (Fig. 6A). En los ratones Ctrl se observó que el porcentaje de células CD4

Foxp3 fue cercano al 9%. Se observó que en todos los grupos experimentales con CAC hubo un aumento del porcentaje de células CD4 Foxp3 positivas (T reguladoras), el cual fue tres veces más que el grupo control. Estos resultados nos sugieren que la inhibición de STAT6 no afecta a las células T reguladoras.

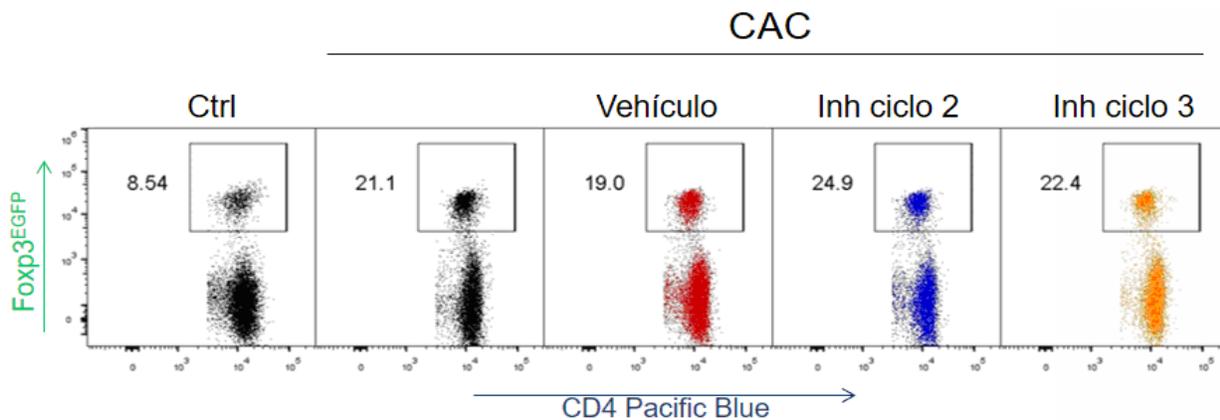


Figura 6A. Porcentaje de Linfocitos T CD4 y Foxp3 en nódulos mesentéricos.

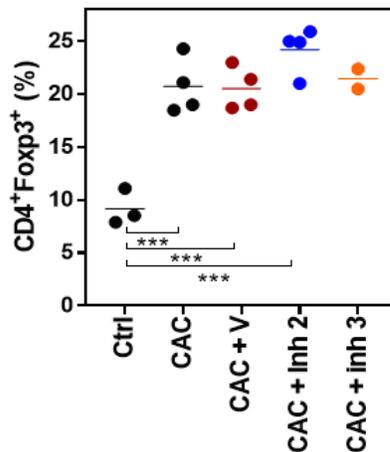


Figura 6B. Porcentaje de Foxp3.

**Figura 6. Porcentaje de linfocitos T CD4 y T Foxp3 por citometría de flujo. A:** Imagen representativa de un ratón por grupo. **B:** Datos de todos los ratones.

## Conclusiones

- La inhibición de STAT6 no generó una diferencia importante en el peso y en la longitud del colon del ratón. Por el contrario, la inhibición de este factor de transcripción influyó positivamente al disminuir significativamente el número de tumores en el colon, además que dicho tratamiento mantuvo la morfología y arquitectura del colon. Cabe destacar que hubo ligeras modificaciones en el infiltrado celular y se mantuvo la capa muscular.
- Durante el CAC, se ha descrito que los linfocitos TCD4+ y TCD8, pueden ser poblaciones celulares efectoras que eliminan la formación de tumores, siendo relevante que estos linfocitos se reduzcan en las fases finales del cáncer. En los experimentos se observó que la inhibición de STAT6 promueve el incremento del porcentaje de linfocitos T CD4 y T CD8, lo cual puede ser una explicación de la reducción en el número de tumores detectado después del tratamiento; además de que la inhibición de STAT6 no afecta a las células T reguladoras, lo que significa que hay inflamación y, por tanto, inmunovigilancia.
- El hecho de que la inhibición de la molécula STAT6 redujo el número de tumores en el colon e incrementó el porcentaje de células del sistema inmune que son cruciales para combatir procesos cancerígenos, se sugiere que la molécula STAT6 podría ser un blanco terapéutico para el tratamiento del cáncer colorrectal; sin embargo, es necesario seguir estudiando las posibles vías para manipular la respuesta inmune.

## Aparato crítico

- Antoniou, E., et al., *Cytokine networks in animal models of colitis-associated cancer*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(1): p. 19-24.
- Atreya, I. and M.F. Neurath, *Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic strategies*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008. **8**(4): p. 561-72.
- Grivennikov, S.I., *Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia*. *Semin Immunopathol*, 2013. **35**(2): p. 229-44.
- Leon-Cabrera, S., Molina-Guzman E., Delgado-Ramirez, Y., Vásquez-Sandoval, A., Ledesma-Soto, Y., Pérez-Plasencia, C., Chirino, Y., Delgado-Buenrostro, Norma., Rodríguez-Sosa, M., Vaca-Paniagua, F., Ávila-Moreno, F., Gutierrez-Cirlos, E., Arias-Romero, L. y Terrazas, L. (2017). Lack of STAT6 Attenuates Inflammation and Drives Protection against Early Steps of Colitis-Associated Colon Cancer. *Cancer Oncology Research*. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0168.
- Organización Mundial de la Salud. (2014). Perfiles oncológicos de los países: [http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex\\_es.pdf](http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf).
- Organización Mundial de la Salud. (2018). OMS | Cáncer: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). OMS | Cáncer: <http://www.who.int/cancer/es/>.
- Swann, J.B. and M.J. Smyth, *Immune surveillance of tumors*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(5): p. 1137-46.
- Thelen, T.D., R.M. Green, and S.F. Ziegler, *Acute blockade of IL-25 in a colitis associated colon cancer model leads to increased tumor burden*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 25643.