

Resumen

El melanoma se origina en los melanocitos y es la forma más agresiva del cáncer de piel. Estimaciones realizadas en 2020 por el GLOBOCAN obtuvieron que anualmente hay 324,635 nuevos casos en el mundo y 57,043 muertes anuales. En México se ha reportado un incremento del 500% en las últimas décadas. Debido a su origen en la exposición a la luz ultravioleta del sol, el melanoma es también un cáncer con una gran carga mutacional. Sin embargo, las células inmunes en el microambiente del melanoma frecuentemente no desarrollan sus funciones efectoras y en cambio pueden presentar una función pro-tumoral. Existen células inmunes que están asociadas con la promoción del tumor como los macrófagos asociados al tumor (TAM), mientras que las células T CD8 citotóxicas y las NK se relacionan con una inhibición y control del cáncer. Existen dos vías principales para el análisis *in silico* de las distintas poblaciones que están presentes en una muestra usando datos de expresión transcripcional, los primeros basados en el análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA) y los segundos basados en métodos de de-convolución. El presente trabajo es un panorama general de como están representadas distintas poblaciones de células del sistema inmune y su implicación en la supervivencia del paciente generados con el apoyo de diversos algoritmos adaptados para el presente estudio. Con esto se confirmó que las poblaciones de buen pronóstico en melanoma son las células T CD8+ y las células NK, mientras que las poblaciones mieloides se asociaron con mal pronóstico.

Introducción

El melanoma se origina en los melanocitos y es la forma más agresiva de cáncer de piel. Estimaciones realizadas en 2020 por el GLOBOCAN obtuvieron que anualmente hay 324,635 nuevos casos en el mundo y 57,043 muertes anuales. En México se ha reportado un incremento del 500% en las últimas décadas (1,4). Debido a su origen en la exposición a la luz ultravioleta del sol, el melanoma es también un cáncer con una gran carga mutacional. Sin embargo, las células inmunes en el microambiente del melanoma frecuentemente no desarrollan sus funciones efectoras y en cambio pueden presentar una función pro-tumoral (4, 9). Existen células inmunes que están asociadas con la promoción del tumor como los macrófagos asociados al tumor (TAM), mientras que las células T CD8 citotóxicas y las NK se relacionan con una inhibición y control del cáncer. Existen dos vías principales para el análisis *in silico* de las distintas poblaciones que están presentes en una muestra usando datos de expresión transcripcional, los primeros basados en el análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA) y los segundos basados en métodos de de-convolución (5,7).

Métodos

Se realizó una búsqueda y filtrado de artículos relacionados con firmas de genes de células del sistema inmune usando la base de datos pubmed con el apoyo de algoritmos en el lenguaje R. Se seleccionaron 2 grupos de firmas de genes basadas en estudios de microarreglos y se adaptaron para su posterior uso. El primer grupo era general conteniendo 6 firmas de distintos tipos de células y el segundo era un repertorio más amplio con 16 firmas, algunas divididas por estados de activación de la célula inmune.

Se procedió a obtener datos de expresión de genes RNA-seq del TCGA (The Cancer Genome Atlas) para melanoma cutáneo. Adicionalmente se descargaron los datos clínicos disponibles para todas las muestras. Estos datos se procesaron y adecuaron para la creación de una matriz de expresión y fueron usadas en una plataforma de aprendizaje máquina llamada CibersortX, cuyo principio es el uso de un método conocido como "de-convolución" para la inferencia de poblaciones, los parámetros fueron los predeterminados con excepción de la habilitación de la corrección por lotes y 1000 permutaciones para el análisis de significancia (2,5,7). Los resultados obtenidos fueron descargados para el cálculo de abundancia de los distintos tipos celulares para cada muestra, se asociaron los datos clínicos y se calculó un z-score para la creación de curvas de supervivencia para cada uno de los tipos celulares inmunes.

Resultados

Las poblaciones más abundantes en todas las muestras corresponden al grupo conformado por monocitos, macrófagos y células dendríticas (MoMaDC). Sin embargo una mayor abundancia de estas poblaciones tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes. Por el contrario, se encontró que una mayor presencia de células T CD8+ es de buen pronóstico para los pacientes. En el caso del primer grupo, el enriquecimiento de las células NK resultó ser de buen pronóstico, y en el segundo grupo, las células activadas T CD4+ de memoria también resultaron ser de buen pronóstico para el paciente.

Conclusiones

La asociación de la población MoMaDC con mal pronóstico puede ser en parte asociado a los macrófagos con papel pro-tumoral, pero esto requiere un análisis más profundo. La asociación entre células T CD8+ y NK con el buen pronóstico del paciente concuerda con lo observado en distintos estudios en diferentes tipos de cáncer (3,8,9). Por su parte la asociación entre las células T CD4+ de memoria y buen pronóstico concuerda con lo encontrado en pacientes con cáncer gástrico (6). Este es un análisis preliminar, a futuro se espera acuñar firmas cada vez más específicas de subpoblaciones particulares, por ejemplo T CD8+ efectoras o de memoria, de memoria efectora, central o residente de tejidos y diferenciar entre estados agotados y activados.

Referencias

1. Cancer (IARC), T. I. A. for R. on. (s/f). *Global Cancer Observatory*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://gco.iarc.fr/>
2. Chen, B., Khodadoust, M. S., Liu, C. L., Newman, A. M., & Alizadeh, A. A. (2018). Profiling Tumor Infiltrating Immune Cells with CIBERSORT. En L. von Stechow (Ed.), *Cancer Systems Biology* (Vol. 1711, pp. 243–259). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7493-1_12
3. Chew, V., Toh, H. C., & Abastado, J.-P. (2012). Immune Microenvironment in Tumor Progression: Characteristics and Challenges for Therapy. *Journal of Oncology*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/608406>
4. Eddy, K., & Chen, S. (2020). Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8984. <https://doi.org/10.3390/ijms21238984>
5. Lau, D., Bobe, A. M., & Khan, A. A. (2019). RNA Sequencing of the Tumor Microenvironment in Precision Cancer Immunotherapy. *Trends in Cancer*, 5(3), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.006>
6. Ning, Z.-K., Hu, C.-G., Huang, C., Liu, J., Zhou, T.-C., & Zong, Z. (2021). Molecular Subtypes and CD4+ Memory T Cell-Based Signature Associated With Clinical Outcomes in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 626912. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.626912>
7. Steen, C. B., Liu, C. L., Alizadeh, A. A., & Newman, A. M. (2020). Profiling Cell Type Abundance and Expression in Bulk Tissues with CIBERSORTx. En B. L. Kidder (Ed.), *Stem Cell Transcriptional Networks* (Vol. 2117, pp. 135–157). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0301-7_7
8. Wu, S.-Y., Fu, T., Jiang, Y.-Z., & Shao, Z.-M. (2020). Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Molecular Cancer*, 19(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
9. Zhang, Z., Liu, S., Zhang, B., Qiao, L., Zhang, Y., & Zhang, Y. (2020). T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 17. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>

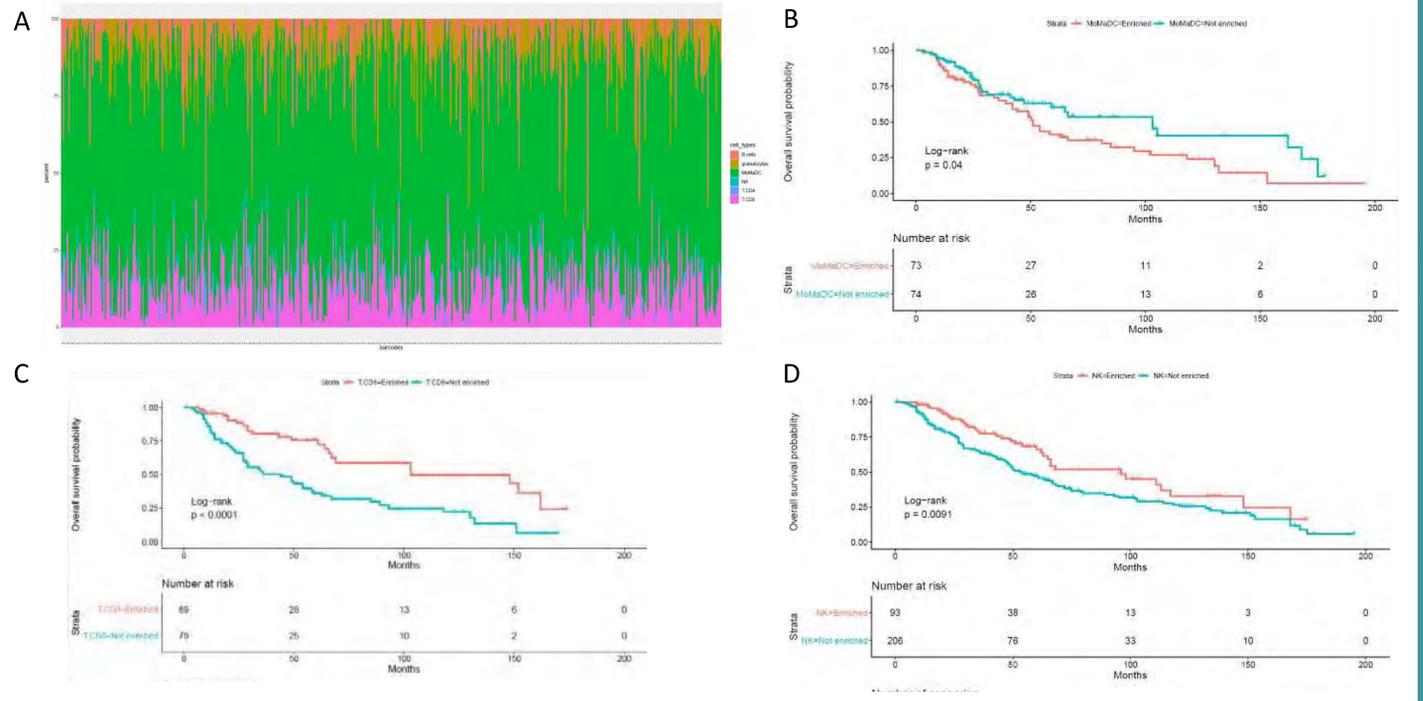


Figura 1.- Poblaciones celulares usando 6 firmas. Las poblaciones incluidas en este análisis son células B, granulocitos, monocitos-macrófagos y células dendríticas (estos tres últimos agrupados en una sola firma -MoMaDC- debido a la dificultad de separarlas transcripcionalmente), células NK, células T CD8+ y células T CD4+. A) Se presentan las proporciones de las poblaciones celulares calculadas en todas las muestras de 461 pacientes con melanoma cutáneo, B,C,D) Curva de supervivencia a 200 meses para la población MoMaDC, T-CD8+ y células NK respectivamente, en todos los casos el valor p fue significativo y adicionalmente se muestra la censura de los pacientes en el tiempo.

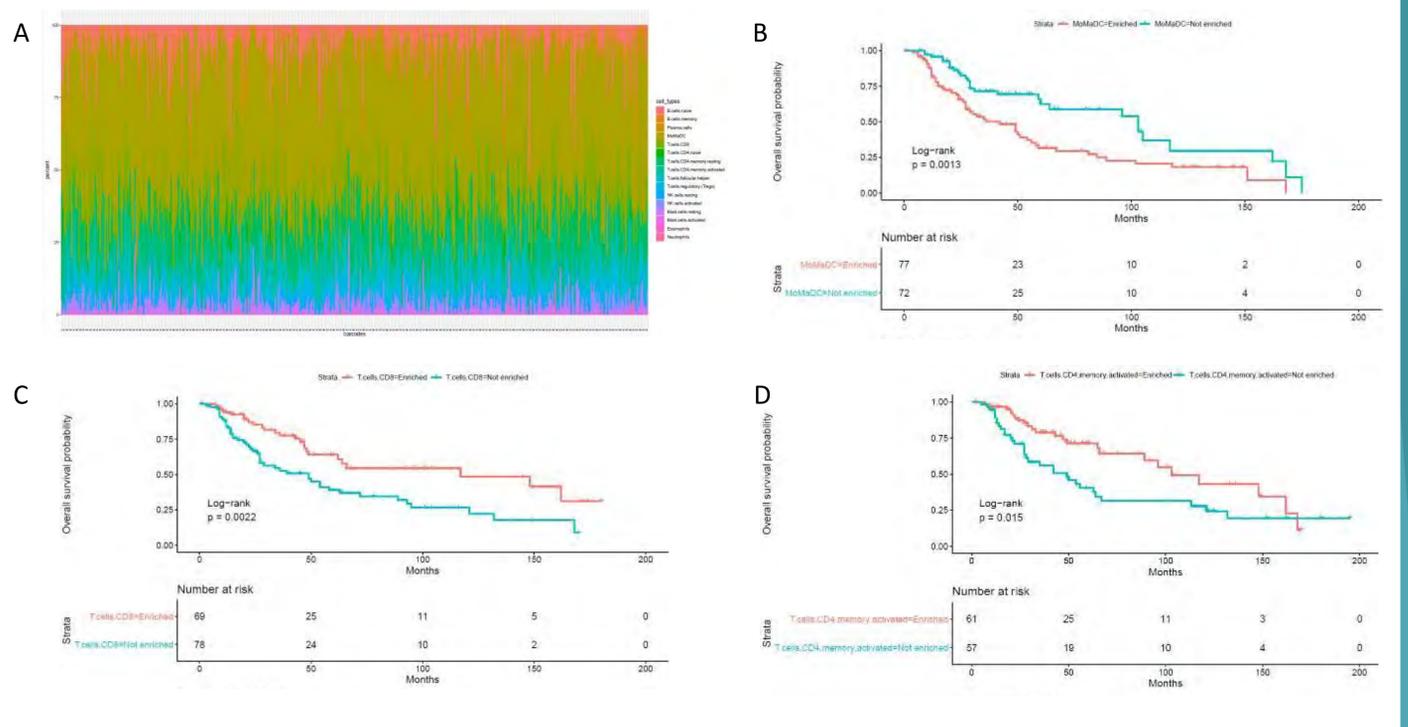


Figura 2.- Poblaciones celulares usando 16 firmas. Las poblaciones incluidas en este análisis son células B naïve y de memoria, células plasmáticas, monocitos-macrófagos y células dendríticas (estos tres últimos agrupados en una sola firma: MoMaDC), células T CD8+, células T CD4+: naïve, de memoria (activadas y en reposo), foliculares y reguladoras, células NK (activadas y en reposo), mastocitos (activados y en reposo), eosinófilos y neutrófilos. A) Se presentan las proporciones de las poblaciones celulares calculadas en todas las muestras de 461 pacientes con melanoma cutáneo, B,C,D) Curva de supervivencia a 200 meses para la población MoMaDC, T CD8+ y células activadas T CD4+ de memoria respectivamente, en todos los casos el valor p fue significativo y adicionalmente se muestra la censura de los pacientes en el tiempo.