

LOS METABOLITOS DEL CATABOLISMO DEL TRIPTÓFANO PRODUCIDOS POR CÉLULAS TUMORALES DISMINUYEN LA PROLIFERACIÓN E INDUCEN APOPTOSIS Y ARRESTO EN EL CICLO CELULAR DE LINFOCITOS EFECTORES

Vázquez-Cervantes Gustavo Ignacio ¹, Navarro-Cossio Javier Ángel ¹, Ramírez-Ortega Daniela ², Salazar-Ramiro Alelí ², Blanco-Ayala Tonalí ¹, Pineda Benjamín ², Pérez-De la Cruz Verónica ¹

1.LaboratoriodeNeurobioquímica y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; 2.LaboratoriodeNeuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

recibido: 21-05-2023 aceptado: 13-07-2023 publicado: 21-11-2023

Objetivo: Determinar el efecto de los metabolitos producidos por la actividad de la kinurenina monooxigenasa en células de glioma sobre la proliferación de los linfocitos T efectores.

Antecedentes: El glioblastoma (GBM) es el tumor astrocítico más frecuente y agresivo del sistema nervioso central debido a su heterogeneidad celular, metabolismo alterado, alta proliferación y evasión del sistema inmune. Recientemente se demostró que las células tumorales de glioma expresan kinurenina monooxigenasa (KMO), y no así los astrocitos. KMO es una enzima de la vía de las kinureninas que induce la formación de 3-hidrokinurenina (3-HK), 3-hidroxiantranilato (3-HANA) y ácido quinolínico (QUIN); metabolitos que han sido descritos con propiedades redox, neuroactivas e inmunomoduladoras. Por lo que el propósito de este trabajo fue determinar el efecto de estos metabolitos en la proliferación de linfocitos T efectores activados.

Metodología: Se realizó un implante intracraneal de células C6 en el cerebro de ratas para caracterizar la actividad de KMO y kinurenina aminotransferasa (KAT) en tumores de 10 y 20 días. Adicionalmente, linfocitos T activados con fitohematoglutina (PHA) fueron incubados con concentraciones crecientes (0-250 µM) de 3-HK, 3-HANA y QUIN para determinar su efecto en la proliferación, ciclo celular e inducción de la apoptosis.

Resultados: Al día 10 posterior al implante, los tumores mostraron una menor actividad de KAT, mientras que la actividad de KMO aumentó comparando con tejido cerebral sano; este efecto ya no se observó a los 20 días post-implante, lo que sugiere que la activación de KMO en etapas tempranas podría favorecer al establecimiento del tumor a través de la modulación de la respuesta inmune. En este sentido, los metabolitos derivados de la actividad de KMO: 3-HK, 3-HANA y QUIN, disminuyeron la proliferación de linfocitos T activados, y eso se relacionó con arresto del ciclo celular e inducción de muerte celular.

Conclusión: La producción de metabolitos derivados de la expresión y actividad aberrante de KMO en células tumorales de glioma promueve un microambiente inmunosupresor mediante el arresto del ciclo celular e inducción de muerte celular en los linfocitos activados.

Palabras clave: kinureninas, glioblastoma, linfocitos, monooxigenasa

