



Expresión de FOXP3 en Linfoma/Leucemia T del Adulto

Autores: Brady Beltrán (1), Renzo Salas(1), Pilar Quiñones(2), Domingo Morales(2), Fernando Hurtado de Mendoza, Esther Cotrina(estadística), Luis Riva(1), Julio E Abugattas J(3), Edith Alarcón(4), Carlos S. Vallejos(5).

RESUMEN

Foxp3 es un gen regulatorio clave requerido para el desarrollo y función de las células T regulatorias CD25+ CD4+ (Treg), una subpoblación de células T especializadas en el mantener el balance entre la inmunidad y la tolerancia. Este estudio tiene como objetivo determinar la especificidad y el valor pronóstico de la expresión de Foxp3 en el Linfoma de células T. Un estudio retrospectivo fue realizado en 33 pacientes colectados de pacientes con Linfoma /leucemia T del adulto (ATLL), la expresión de Foxp3 en células tumorales fue detectado en 8/33(24%) casos de ATLL. No hubo diferencia estadística en sobrevida global entre el ATLL Foxp3 (+) y el ATLL Foxp3 (-).

(1) Oncólogos, Departamento de Oncología Médica-Radioterapia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

(2) Patólogos, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

(3) Enfermera, Departamento de Enfermería, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

(4) Departamento de Estadística, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

La expresión de Foxp3 puede darse en un subgrupo de ATLL y no es un factor pronóstico en esta entidad.

Palabras clave :

Foxp3, Linfoma de células T, ATLL.

ABSTRACT

Foxp3 is a key regulatory gene required for the development and function of regulatory CD4+CD25+ T cells (Treg), a subpopulation of T-cells specialized in maintaining the balance between immunity and tolerance.. This study aimed to determine the specificity and prognostic value of the expression of Foxp3 in T cell Lymphoma. A retrospective study was performed on 33 patients collected from patients with

Adult T lymphoma/leukemia (ATLL) in a general hospital from Peru.. FOXP3 expression in tumour cells was confined to 8/33 of ATLL cases (24%) .No statistic difference in overall survival between (+)Foxp3 ATLL and (-) Foxp3 ATLL was found. FOXP3 is expressed in a subgroup of ATLL and it is not a prognostic factor in this entity.

Key words:

Foxp3, T Cell Lymphoma, ATLL.

***La Higiene Vital;
grabado del siglo V
de la Antigua Grecia
(Musées Royaux d`art
et d`Historia, Bruselas,
Bélgica)***



I.- INTRODUCCIÓN

Reportes recientes han identificado a las células T regulatorias conocidas como Treg las cuales expresan marcadores CD4 y CD25 (1). Bajo la estimulación del receptor de células T, las células Treg suprimen tanto la proliferación como la activación de los otros linfocitos CD4 y CD8 de una manera no específica (2); in vivo son útiles para protegernos de la autoinmunidad (3-5).

En algunas neoplasias sólidas como el cáncer de páncreas y el carcinoma mamario (6), las células Treg suprimen la reacción de los linfocitos a los antígenos tumorales e inducen la progresión de la neoplasia.

Foxp3 es un nuevo marcador de célula T considerado como específico de las células Treg. La transferencia del dicho gen convierte a la célula T CD4+CD25+ en un fenotipo regulador tanto en humanos como en ratones, de esta forma, ésta molécula se constituye en un excelente marcador funcional de la población Treg (7-9).

Existe evidencia que en la Leucemia /Linfoma T del Adulto (ATLL), entidad linfoproliferativa muy agresiva asociada al retrovirus HTLV-1 tendría su origen en un linfocito Treg.(10-13).

Roncador et al (12) reporta que Foxp3 sería un marcador específico del ATLL.

En este estudio, presentamos la expresión de Foxp3 en pacientes peruanos con ATLL.

II.- PACIENTES Y MÉTODOS

La población de estudio consistió en 33 pacientes con ATLL, reclutados entre el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati. La información clínica fue obtenida de las historias clínicas.

Todos los casos contaron con positividad para los estudios de serología para HTLV-1 por ELISA y Western Blot. La evaluación de todos los casos la realizó un panel de dos expertos anatópatólogos.

La prueba de inmunohistoquímica empleada fue Foxp3 de laboratorio Abcam. La positividad fue definida cuando la expresión fuera mayor al 50% de células tumorales. De los 33 casos de

ATLL; 17 fueron de la forma linfomatosa, 11 de la forma aguda, 1 de la forma smouldering, 1 de la forma crónica, 1 forma cutánea y 2 de forma clínica desconocida.

III.- RESULTADOS

De los 33 ATLL 8/33 (24%) tuvieron expresión de Foxp3 (24%); 6/17 (35%) con la forma linfomatosa fueron positivos para Foxp3 y de 2/11 (18%) de la forma aguda. Foxp3 no fue detectado en la forma crónica, cutánea y smouldering.

No hubo diferencia en sobrevida entre los Linfomas ATLL Foxp3 positivos y Foxp3 negativos ($p < 0.05$).

IV.- DISCUSIÓN

En el presente estudio, el marcador Foxp3 se expresó en un subgrupo de ATLL.

El 24% de los ATLL marcaron para Foxp3, tal como lo describen otros grupos (12-15). Esto plantea una heterogeneidad en esta entidad.

Lellem et al. reportó que quimioquinas como CCR4 y CCR8 son expresadas en células Treg (16). La expresión de CCR4 y CCR8 en células ATLL fue reportado en asociación con invasión cutánea (17) o en estimulación autocrina y antiapoptótica de las células ATLL (18).

Se sugiere que los ATLL deberían ser divididos en ATLL Foxp3(+) y ATLL Foxp3(-).

La presencia de un mayor número de células infectadas con el virus Epstein Barr en el grupo de ATLL Foxp3 (+) comparado con el ATLL Foxp3 (-) (14) sugiere un rol inmunosupresor de las células Foxp3 sobre las células EBV(+) favoreciendo su proliferación.

Existiría una mayor tasa de anomalías citogenéticas complejas en ATLL Foxp3 negativos que en los casos Foxp3 positivos (19,20), lo que puede indicar un estadio más temprano en la carcinogénesis del subgrupo Foxp3(+). Eventualmente podría plantearse que es posible la pérdida de expresión de fenotipo Foxp3 en formas avanzadas de la enfermedad.

En nuestro estudio no existe diferencia en sobrevida entre el grupo Foxp3 (+) y el Foxp3 (-), tal como lo establece un estudio japonés previo (x).

Sin embargo Roncador et al. (12) reporta un curso clínico más agresivo del ATLL Fxp3(+) comparado con el Fxp3- (-) pero la diferencia no fue significativa.

El mecanismo de inmunosupresión en ATLL es objeto de discusión.

Una producción debilitada de linfocitos T vírgenes en individuos infectados con el virus fue reportado recientemente (21).

Los individuos infectados con HTLV-1 tienen un riesgo incrementado de desarrollar infecciones específicas: asociaciones del HTLV-1 con es-trogilondiasis, dermatitis infectiva, escabiosis, lepra, tuberculosis e infecciones renales y vesicales han sido reportadas. [22-25].

Las células del ATLL pueden funcionar como células Treg like e inducir inmunosupresión especialmente en el subgrupo Fxp3 (+).

El fenotipo Treg no ha sido demostrado en el LTPNE ;sólo un reporte mostró la expresión de Fxp3 por inmunohistoquímica en un caso de 63 pacientes con LTPNE (26).

Estrategias dirigidas contra marcadores del fenotipo Treg han sido evaluados previamente. Un estudio empleando daclizumab (anticuerpo monoclonal anti CD25) en combinación con CHOP en ATLL mostró una tasa de respuesta del 70% (26).

V.- CONCLUSIONES

Nuevas opciones terapéuticas deberían ser desarrolladas en este contexto frente a esta enfermedad con pobres respuestas a los tratamientos convencionales.

En conclusión, Fxp3 puede expresarse en un subgrupo de ATLL.

Fxp3 no correlaciona con sobrevida. Sin embargo estudios prospectivos deberán valorar el rol pronóstico de la expresión de fenotipo Treg en ATLL. Estrategias dirigidas a este subgrupo deberían ser desarrolladas en el futuro.

TABLA 1: EXPRESION DE FOXP3 EN LINFOMAS DE CELULAS T

	ATLL		
	linfomatoso	agudo	otros
Fxp3 +	6 (35%)	2 (18%)	0
Fxp3 -	11(65%)	9(82%)	6 (100%)
Total	17	11	6

TABLA 2 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA CELULAS T FOXP3 (+)

	Diagnóstico	Edad	Sexo	Forma	Estadio	Sobrevida meses
1	ATLL	66	f	linfomatosa	IV	9.7
2	ATLL	55	f	linfomatosa	IV	6.1
3	ATLL	40	m	agudo	IV	6
4	ATLL	56	f	linfomatosa	IV	9
5	ATLL	66	f	linfomatosa	III	13.4
6	ATLL	38	m	agudo	IV	5.8
7	ATLL	44	m	linfomatosa	IV	6
8	ATLL	46	m	linfomatosa	IV	2

f: femenino; m: masculine

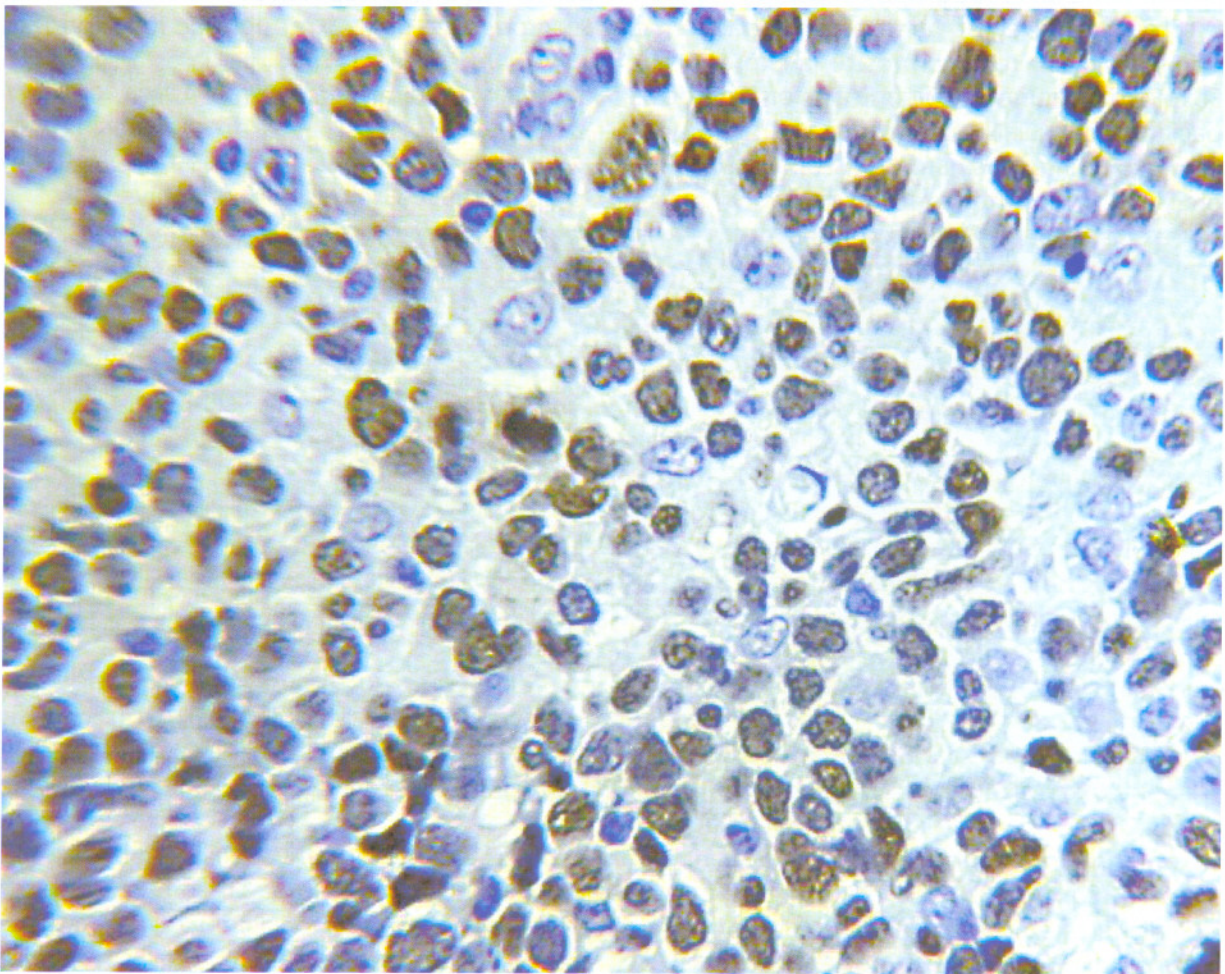


FOTO 1: EXPRESION FOXP3 EN ATLL

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Kaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-1164.
- 2.- Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998;10:1969-1980.
- 3.- Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, et al. Control of T-cell activation by CD4+ CD25+ suppressor T cells. *Immunol Rev* 2001;182:58-67.
- 4.- Shevach EM. Certified professionals: CD4(+)/CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001;193:F41-F46.
- 5.- North RJ, Bursucker I. T cell-mediated suppression of the concomitant antitumor immune response as an example of transplantation tolerance. *Transplant Proc* 1984;16:463-469.
- 6.- Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002;169:2756-2761.
- 7.- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4: 330-336.
- 8.- Khattry R, Cox T, Yasayko SA, et al. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337-342.
- 9.- Hori S, Sakaguchi S. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2004;6:745-751.
- 10.- Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 2004;126:81-84.
- 11.- Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004;10:5494-5500.
- 12.- Roncador G, Garcia JF, Maestre L, et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:2247-2253.
- 13.- Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, et al. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells. *Cancer Sci* 2005;96:527-533.
- 14.- Karube K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and FOXP3. *Modern Pathology* 2008: 1-9.
- 15.- Matsubara Y, Hori T, Morita R, et al. Phenotypic and functional relationship between adult T-cell leukaemia cells and regulatory T cells. *Leukemia* 2005;19: 482-483.
- 16.- Iellem A, Mariani M, Lang R, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2001;194:847-853.
- 17.- Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 2002;99:1505-1511.
- 18.- Ruckes T, Saul D, Van Snick J, et al. Autocrine antiapoptotic stimulation of cultured adult T-cell leukemia cells by overexpression of the chemokine I-309. *Blood* 2001;98:1150-1159.
- 19.- Sanada I, Tanaka R, Kumagai E, et al. Chromosomal aberrations in adult T cell leukemia: relationship to the clinical severity. *Blood* 1985;65:649-654.
- 20.- Shimoyama M, Abe T, Miyamoto K, et al. Chromosome aberrations and clinical features of adult T cell leukemia-lymphoma not associated with human T cell leukemia virus type I. *Blood* 1987;69:984-989.
- 21.- Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K, et al. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood* 2001;97: 3177-3183.
- 22.- Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999;353: 1951-1958 p.
- 23.- Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23: 138-145. q.
- 24.- Murphy EI, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10: 109-116.
- 25.- Verdonck K, Gonzalez E, Schrotten W et al. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol. Infect.* (2008), 136, 1076-1083.
- 26.- Simpson S, Thanigaikumar M, Taylor G, Matutes E et al. Combination Chemotherapy with CHOP-Daclizumab in HTLV-I Associated Adult T-Cell Leukaemia/Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 108: Abstract 2750