

A therapeutically actionable pro-tumoral axis of cytokines involving interleukin-8, TNF α and IL-1 β

Irene Olivera^{1,2+}; Rebeca Sanz-Pamplona³⁺; Elixabet Bolaños^{1,2}; Inmaculada Rodriguez^{1,2}; Iñaki Etxeberria^{1,2}; Assunta Cirella^{1,2}; Josune Egea^{1,2}; Saray Garasa^{1,4}; Itziar Migueliz^{1,2}; Iñaki Eguren-Santamaria^{1,2}; Miguel F. Sanmamed^{1,2,4}; Javier Glez-Vaz^{1,2}; Arantza Azpilikueta^{1,2}; Maite Alvarez^{1,2,4}; María C. Ochoa^{1,4}; Beatrice Malacrida⁵; David Propper⁵; Carlos E. de Andrea^{4,6}; Pedro Berraondo^{1,2,4}; Frances R. Balkwill⁵; Álvaro Teijeira^{1,2,4*}; Ignacio Melero^{1,2,4,7*}

¹Program of Immunology and Immunotherapy, Center for Applied Medical Research (CIMA), Pamplona, Spain;

²Navarra Institute for Health Research (IDISNA), Pamplona Spain; ³Unit of Biomarkers and Susceptibility, Oncology Data Analytics Program (ODAP), Oncobell Program, Catalan Institut of Cancer (ICO), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) and CIBERESP, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid, Spain; ⁵Center for tumor microenvironment. Barts Cancer Institute. Queen Mary University of London. London. UK; ⁶Department of Pathology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain;

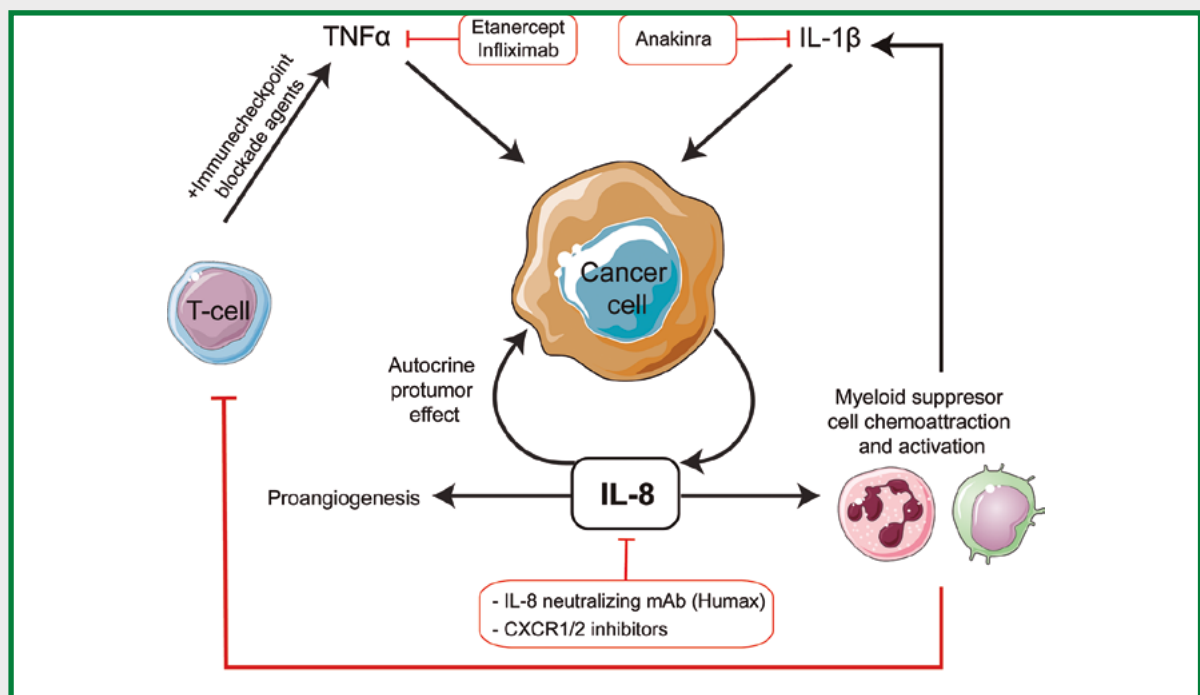
⁷Department of Immunology and Immunotherapy, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

+Ambos autores han contribuido por igual

*Ambos autores comparten autoría senior

doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1115

La interleuquina-8 (CXCL8) fue descubierta por su habilidad para atraer leucocitos polimorfonucleares, siendo una importante inductora de inflamación tras unirse a sus receptores CXCR1 y CXCR2. En cáncer, la IL-8 está asociada con una falta de respuesta a inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de bloqueo por a su habilidad para atraer y activar células mieloides supresoras. Una pregunta importante es cuales son los mecanismos que controlan la transcripción de IL-8 en los tumores.



En este trabajo, hemos sido capaces de correlacionar los niveles de expresión de IL-8 con los de TNF α e IL-1 β en bases de datos de tumores humanos. Tanto TNF α como IL-1 β fueron capaces de inducir la expresión funcional de IL-8 en una gran variedad de líneas tumorales humanas de distintos orígenes, en organoides primarios de colon y en explantes frescos de tumores humanos. Además, aunque la IL-8 está ausente del genoma murino, pusimos de manifiesto un eje similar en el que TNF α y IL-1 β favorecían la expresión de CXCL1 y CXCL2 por las células tumorales. Este mismo fenómeno fue demostrado en un modelo de ratón inmunodeficiente xenoinjertado con una línea tumoral humana, donde la inyección de TNF α o IL-1 β indujo la liberación de IL-8. En todos los casos, se pudo bloquear dicha inducción de IL-8 con los inhibidores farmacológicos para TNF α (infiximab y etanercept) o para IL-1 β (anakinra). Finalmente, pudimos observar reducciones sostenidas en la concentración de la IL-8 circulante en muestras de plasma de pacientes de cáncer tras ser sometidos a un bloqueo de TNF α con infiximab en un ensayo clínico.

Considerando estos datos, las nuevas estrategias de inmunoterapia podrían plantear la reutilización de agentes bloqueantes de IL-1 β , TNF α , IL-8 o CXCR1/2 en combinación con inhibidores de puntos de control u otras inmunoterapias contra el cáncer con los que podrían tener sinergia debido a su capacidad de interferir con ciertos bucles patogénicos pro-tumorales.



POR IRENE OLIVERA

