

Relación entre la expresión de proteínas inhibidoras de complemento y la eficacia de anticuerpos terapéuticos en cáncer colorrectal

Sofía Álvarez Lorenzo¹ y Nohemí Salinas Jazmín²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.1> Ciudad de México

Resumen

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar en mortalidad a nivel nacional y el tercero en incidencia a nivel mundial. Su tratamiento involucra cirugía, radioterapia y combinaciones de agentes citotóxicos y dirigidos. El uso de anticuerpos como terapia dirigida ha incrementado la supervivencia de los pacientes; sin embargo, su eficacia es limitada por la presencia de proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP), tales como CD55, CD46 y CD59. Estas proteínas inhiben la citotoxicidad dependiente del complemento y favorecen la progresión tumoral en pacientes con cáncer colorrectal. El proporcionar un panorama que describa e integre evidencia sobre la función y relevancia de estas proteínas en cáncer colorrectal permitirá tener herramientas que mejoren el diagnóstico y el tratamiento. Usando las plataformas UALCAN, XENA y GEPIA, se analizó la expresión de las mRCP y su impacto en la supervivencia. Luego se integró con

información reportada sobre la relación entre las mRCP, la eficacia terapéutica y las medidas exploradas hasta la actualidad para su estudio e inhibición. La sobreexpresión significativa de CD46 en el tejido tumoral correlaciona con una menor supervivencia libre de enfermedad, sugiriendo una función relevante en el desarrollo y progresión del cáncer colorrectal. Aun cuando la expresión de CD55 y CD59 es estadísticamente diferencial entre el tejido tumoral y no tumoral, no parece tener impacto en la supervivencia. La inhibición de las mRCP podría beneficiar a los pacientes al aumentar la eficacia de los anticuerpos terapéuticos y evitar la progresión del cáncer.

Palabras clave:

Cáncer colorrectal, proteínas de membrana reguladoras del complemento, CD46, CD55, CD59, anticuerpos terapéuticos.

¹ Facultad de Química, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM

² Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM.
E-mail: nohemysj@unam.mx ORCID: 0000-0002-9870-8650

Introducción

El uso de anticuerpos terapéuticos se ha implementado como terapias eficaces para muchas patologías en los últimos años.(1) Estos pueden eliminar células cancerosas por mecanismos como: i) citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) por la vía clásica, ii) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC); y iii) citotoxicidad celular dependiente de complemento (CDCC).(2) En distintos tipos de cáncer, se ha descrito que la sobreexpresión de al menos una de las proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP) evita la activación del sistema de complemento, limitando la eficacia de los anticuerpos terapéuticos al reducir la lisis celular por CDC y conduciendo a un mal pronóstico.(3)

Esta revisión analiza y correlaciona a las mCRP con la progresión del cáncer colorrectal (CRC) y la eficacia terapéutica de anticuerpos monoclonales (mAb) usados para su tratamiento. La información sobre la expresión de las mRCP y el impacto en la supervivencia de pacientes con CRC fue compilada de bases de datos públicas contenidas en las plataformas XENA, UALCAN y GEPIA (4–6).

Materiales y métodos

Análisis de expresión génica y proteica en base de datos

A partir de los análisis estadísticos de los datos transcriptómicos de muestras de pacientes con CRC, compilados de la plataforma XENA, fueron analizados los niveles de expresión de cada una de las mRCP. Dicha información proviene de

estudios contenidos en las bases de datos de TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), ICGC (*International Cancer Genome Consortium*), GDC (*Genomic Data Commons*) y GTEx (*Genotype-Tissue Expression project*).

Los datos de expresión proteica se extrajeron de la plataforma UALCAN, cuya información proviene de la base de datos de CPTAC (*Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium*) de pacientes con CRC. Mediante el ANOVA se identificaron diferencias en la expresión, considerando el valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo en todos los análisis.

Análisis de supervivencia

Fueron realizados gráficos de Kaplan-Meier (K-M) de supervivencia general y libre de enfermedad usando las bases de datos transcriptómicos recabados en las plataformas de XENA (seleccionando 3 grupos de cohortes), UALCAN (selección de cohortes automatizada) y GEPIA (división de cohorte alto en 66% y bajo en 33%). Las muestras redundantes fueron eliminadas del análisis y las dos cohortes fueron comparados mediante una curva de supervivencia K-M. Se realizó el cálculo del cociente de riesgo (HR) con un intervalo de confianza al 95% (CI) mediante la regresión de Cox. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo en todos los análisis mediante la prueba log rank.

Procedimiento de búsqueda y parámetros de revisión

La información obtenida en las plataformas bioinformáticas referidas fue contrastada con lo publicado en la literatura científica.

1.

Complemento y proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP)

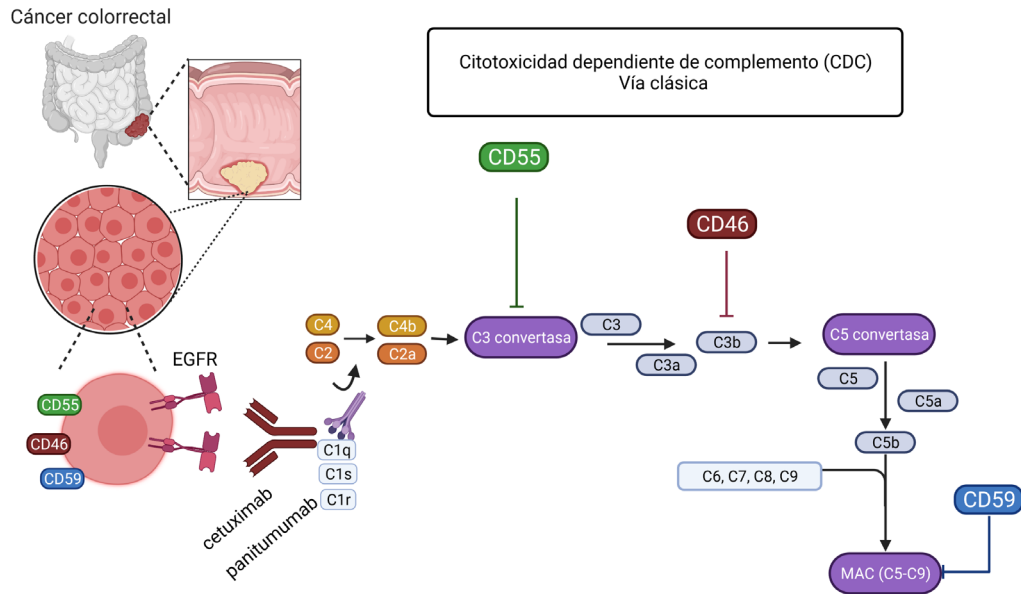
Primero se revisaron diversas fuentes de información bibliográfica (PubMed, ClinkalKey, EBSCO), después se seleccionaron libros y revistas científicas en inglés, en donde se incluyeron tanto revisiones sistemáticas como investigaciones originales de los últimos veinte años. La búsqueda se enfocó en artículos que reportaran análisis de expresión génica y proteica de las mRCP en neoplasias, incluyendo el CRC, y su posible impacto en la supervivencia de los pacientes. Posteriormente, se buscó evidencia dirigida para identificar el impacto de la expresión de las mRCP en la eficacia de anticuerpos terapéuticos. Se complementó con artículos que describen las características y el rol de las mRCP en el desarrollo de la enfermedad, la progresión, metástasis, invasión y recaída.

Resultados:

Se describen tendencias en los intereses de las investigaciones y avances durante los últimos años sobre la relación entre las mRCP y la eficacia terapéutica en CRC. Para el entendimiento de la relevancia y complejidad del tema esta revisión se dividió en núcleos temáticos:

El sistema de complemento es un componente de la inmunidad innata que forma parte esencial de la respuesta inmune antimicrobiana. Juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo a través de mecanismos que regulan la coagulación, la angiogénesis y el metabolismo de lípidos, además promueve la eliminación de células apoptóticas y evita la formación de tumores. Funciona en cascada a través de más de 30 proteínas que convergen en tres vías: clásica, de lectinas y alternativa. Las mRCP, como CD46, CD55 y CD59, ejercen funciones de regulación del sistema de complemento, protegiendo al organismo de una sobreactivación, pero desafortunadamente también pueden impedir la eliminación de células tumorales. (3)

En diversos tipos de cáncer la sobreexpresión de las mRCP se relaciona con menor eficacia de los anticuerpos terapéuticos y con una acción protumoral, debido a la inhibición de la CDC (Figura 1) y a la modulación del microambiente tumoral que favorece la progresión tumoral, el desarrollo de metástasis y una menor supervivencia de los pacientes. (7-17)



Creada con BioRender.com.

Figura 1: Las mCRP expresadas en células de cáncer colorrectal inhiben la cascada del complemento inducida por anticuerpos a través de las vías clásica. Las células de cáncer colorrectal que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son reconocidas por cetuximab y panitumumab; dando lugar a la activación del complemento. Sin embargo, CD55 evita la formación de las convertasas C3 y C5, CD46 favorece la degradación proteolítica de C3b y C4b evitando la formación de la C5 convertasa y CD59 actúa en la fase final de la cascada al unirse a C8 y C9 evitando la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC).

1.1

CD46 o proteína cofactor de membrana

Es una glicoproteína de membrana de aproximadamente 39 kDa que se expresa de forma ubicua en la mayoría de las células. Existen cuatro isoformas comunes que surgen por *splicing* alternativo del gen localizado en el cromosoma 1q32.2, dentro del *cluster* de reguladores de activación del complemento (RCA). La estructura de CD46 tiene cuatro módulos llamados control del complemento (CCP), localizados en el extremo N-terminal, que interaccionan con las proteínas del complemento, seguido de un dominio O-glicosilado llamado STP (rico en serinas, treoninas y prolinas). Junto al dominio STP está un segmento yuxtamembranal y un dominio transmembranal hidrofóbico que contiene

una de dos colas citoplasmáticas con función quimiotáctica e inmunomoduladora: CYT1 y CYT2. Cada cola tiene distintos motivos de señalización que regulan diversos procesos celulares en función del tipo de ligando y las proteínas adaptadoras intracelulares reclutadas, tales como la activación celular y la reprogramación metabólica.(7,18)

CD46 es un receptor de una enorme cantidad de patógenos y es un cofactor intrínseco en la proteólisis de C3b y C4b mediada por el factor I.(7) Su sobreexpresión en cáncer se correlaciona con un peor pronóstico mediando un mecanismo de evasión contra los anticuerpos terapéuticos.(19–21).

1.2

CD55 o factor de aceleración de la descomposición

Es una glicoproteína de aproximadamente 70 kDa expresada por leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Al igual que *CD46*, *CD55* se localiza en el cromosoma 1q32.2, en el *cluster* de RCA. *CD55* también consta de cuatro dominios CCP que le permiten interactuar con las convertasas del complemento. Su dominio STP *O*-glicosilado, sirve como espaciador estructural entre CCP y la región de anclaje a glicosilfosfatidilinositol C-terminal (GPI) de la membrana celular. (22)

CD55 reconoce los fragmentos C4b y C3b, interfiere con la formación de la convertasa C3 y acelera la degradación de las subunidades catalíticas de las convertasas C3 y C5. A través de estos mecanismos, *CD55* puede proteger a las células de un ataque autólogo por complemento. Cambios en la expresión se han asociado a cáncer (8,23–25) malaria, vitíligo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, entre otras. (22)

Se ha propuesto que la sobreexpresión de *CD55* disminuye la lisis mediada por CDC, limitando la eficacia de los mAb y promoviendo la progresión tumoral. (26) También podría promover la iniciación y crecimiento tumoral al inhibir a las células NK o bien promover la migración, invasión y metástasis como resultado de la unión de *CD55* con *CD97*. (8)

1.3

CD59 o protectina

Es una glicoproteína de 18-20 kDa codificada en el cromosoma Chr11p14-p13 y aunque tiene un anclaje a GPI de membrana también se ha detectado de forma soluble. (27,28) Estructuralmente consta de tres hojas β plegadas y una α hélice; tiene un dominio de tres dedos Ly6/uPAR rico en cisteínas, un patrón característico de enlaces disulfuro y un grupo único de aminoácidos susceptibles a *N*- y *O*-glicosilación (Leu1-Asn77) que constituyen el *core* de la molécula. Se ha propuesto que estas glicosilaciones pueden influir en su distribución membranar, limitando la orientación espacial del dominio extracelular para interactuar con las proteínas del complejo de ataque a la membrana (MAC) y en prevenir su digestión por proteasas. (23)

Específicamente, la α hélice de *CD59* se une a la cadena α de C8 y al dominio β de C9 (29), evitando la oligomerización de C9, la formación del MAC y la sobreactivación del complemento. (30) También se le atribuye la capacidad de transducir señales que favorecen la progresión tumoral mediante la formación de complejos de GPI con proteínas de la familia de cinasas Src. (10,23,28)

Diversos estudios han demostrado que la sobreexpresión de *CD59* protege a las células tumorales del MAC y les permite escapar de la inmunovigilancia por inhibición del complemento. Adicionalmente, esta proteína regula la función y fenotipo de una variedad de células inmunes en el microambiente tumoral, las cuales a su vez pueden influir en la expresión de *CD59* en las células tumorales. (23,27,28)

2.

Cáncer colorrectal (CRC)

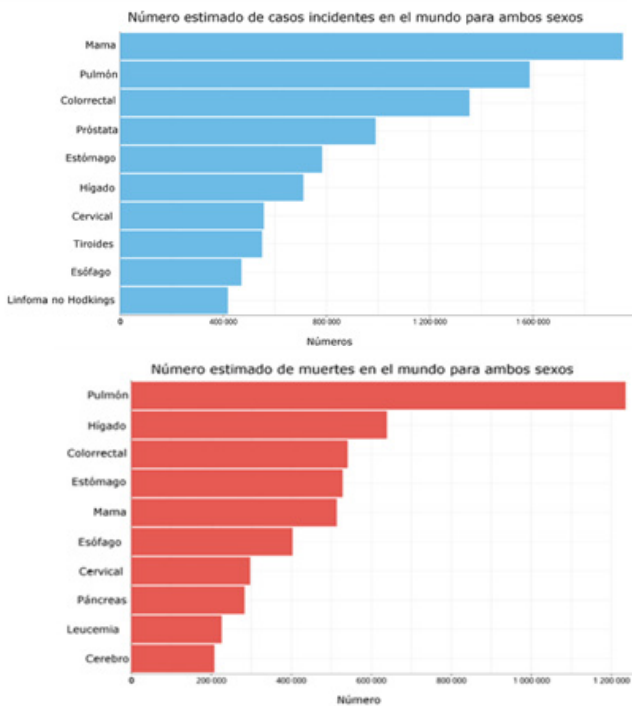
Anualmente a nivel mundial el 10% de los diagnósticos y muertes por cáncer están relacionadas con el CRC. En países en desarrollo, se espera que para el 2035 la incidencia aumente a 2.5 millones de casos nuevos.(31) Ocupa el tercer lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial (Figura 2A) (32), y es la primera causa de muerte relacionada a cáncer gastrointestinal.(31)

El CRC hace referencia al crecimiento de células transformadas en el revestimiento interno del colon o del recto. Esto origina a la formación de tumores benignos o pólipos (adenomatosos, inflamatorios o hiperplásicos), que con el tiempo pueden evolucionar a tumores malignos.(33,34)

Los factores genéticos, el estilo de vida y la obesidad se asocian con el desarrollo de CRC; sin embargo, no se comprenden completamente la participación de otros factores.

Su diagnóstico comienza tras la presencia de signos o síntomas clínicos, con apoyo de la exploración y toma de biopsias de lesiones sospechosas por colonoscopia (método de elección) o sigmoidoscopia. Además, se incluyen estudios genéticos (biomarcadores epigenéticos y genéticos), prueba de sangre oculta en heces, y estudios sanguíneos como biometría hemática y la concentración del antígeno carcinoembrionario (CEA). Los altos niveles del CEA son indicadores de mal pronóstico o de riesgo de recurrencia. La colonografía por tomografía computada es útil para identificar la invasión tumoral por fuera de la mucosa. (33)

El consorcio de consensos de subtipos moleculares (CSM), establece 4 subtipos para el CRC, con base en la expresión de ciertos genes o vías de señalización implicadas en su progresión: i) CSM-1: inmune; ii) CSM-2: canónico; iii) CSM-3: metabólico; y iv) CSM-4: mesenquimal. Esta clasificación permite relacionar parámetros clínico-patológicos, respuesta al tratamiento, recaídas y supervivencia global y libre de progresión.(35)



Data source: Globocan 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fc>)
 International Agency for Research on Cancer



Figura 2A

Figura 2. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Niveles de expresión de las mRCP en cáncer colorrectal. A) Incidencia y mortalidad del cáncer de colon a nivel mundial para ambos sexos, reportada por la Organización mundial de la Salud.

3.

Tratamientos del CRC

A pesar de los avances en los tratamientos primarios y adyuvantes, el tiempo de supervivencia general en pacientes con CRC avanzado solo ha aumentado a 3 años, en los que la esperanza de vida es mejor cuando no presentan metástasis. Este escenario funesto es favorecido porque la enfermedad se vuelve sintomática cuando se encuentra en una etapa avanzada. (31) La supervivencia a 5 y 10 años para este tipo de cáncer es del 65% y 58%,

respectivamente (dependiendo el estadio II o III), mientras que para CRC metastásico (estadio IV) desciende al 12% debido a las pocas opciones terapéuticas.(34)

La cirugía es la piedra angular del tratamiento local para los pacientes con CRC; la radioterapia y terapia sistémica son tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes, que disminuyen la recurrencia y progresión tumoral [Tabla 1].

TIPO DE TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
<p>Cirugía (33,51)</p>	<p>Estadio 0: método de elección por el tamaño del tumor. Uso de colonoscopia o polipectomía. Estadio I: colonoscopia o cirugía mayor si hay crecimiento en los bordes. Estadio II: alternativa para extirpar el segmento del colon que contiene el tumor. Estadio III: alternativa para extirpar la zona el segmento del colon que contiene el tumor. Estadio IV: resección o ablación del tumor</p>
<p>Radioterapia (33,51)</p>	<p>Estadios 0, I y II: no opcional Estadio III: opción en pacientes donde la cirugía no es opción. Estadio IV: sugerida.</p>
<p>Quimioterapia (33,51)</p>	<p>Estadios 0 y I: no opcional Estadio II: puede prescribirse posterior a la cirugía. Estadio III: combinaciones como FOLFOX o CapeOx. Estadio IV: primera línea: agentes dirigidos se combinan con 5-fluorouracilo y oxaliplatino. Segunda línea: FOLFOX o FOLFIRI en combinación con anticuerpos anti-EGFR (si se usó en primera línea cambiar a anticuerpo anti-VEGF) o anticuerpo anti-VEGF.</p>
<p>Terapia dirigida (33,51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab • Panitumumab • Bevacizumab • Ramucirumab 	<p>Estadios 0, I, II y III: no sugerida Estadio IV: uso de anticuerpos anti-EGFR en tumores localizados en la zona izquierda. Uso de anticuerpos anti-VEGF.</p>

TIPO DE TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
<p>Inmunoterapia (31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Nivolumab • Ipilimumab 	<p>Tumores con alta inestabilidad de microsatélites: MSI-H/dMMR</p>
<p>Inhibidores enzimáticos (31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib • TAS-102 • Binimetini 	<p>Tumores con metástasis refractaria de CRC que no han respondido a la terapia sistémica.</p>

FOLFOX: Combinación de ácido folínico (leucovorin) "FOL", Fluorouracilo (5-FU) "F", y Oxaliplatino (Eloxatin) "OX"; **FOLFIRI:** Combinación de ácido folínico (leucovorin) "FOL", Fluorouracilo (5-FU) "F", e Irinotecan "IRI"; **CapeOx:** capecitabina y Oxaliplatino; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico; **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **MSI-H/dMMR:** *Microsatellite instability high/deficient mismatch repair*.

Tabla 1. Tratamientos empleados en cáncer colorrectal según estadios y características.

La estrategia de tratamiento sistémico depende del estadio del tumor y puede incluir las siguientes combinaciones de: i) quimioterapia FOLFOX, FOLFIRI y CapeOx (5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecan, capecitabina y ácido folínico); ii) terapia dirigida (ramucirumab, bevacizumab, cetuximab y panitumumab); iii) inhibidores enzimáticos (regorafenib, TAS-102, binimetinib); o iv) inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab) [Tabla 1].(31)Entre los cuatro mAbs aprobados por la agencia regulatoria de alimentos y medicamentos de EU (FDA, por sus siglas en inglés) como tratamiento dirigido de primera línea para el CRC metastásico se encuentran: cetuximab y panitumumab, que se unen con gran afinidad y especificidad al dominio III extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [Tabla 1].(31,37)Estos mAb recombinantes usados en combinación o en monoterapia tienen múltiples mecanismos de acción

para eliminar a las células tumorales: i) inhiben la autofosforilación del receptor y reducen la señalización de EGFR; ii) inhiben la motilidad e invasión celular; iii) provocan la internalización de EGFR; iv) inhiben la producción de IL-8 y del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF); e v) inducen muerte celular por ADCC y CDC. (36,37)

Cetuximab es un mAb quimérico de isotipo IgG₁, que tiene la capacidad de iniciar la CDC por la unión de la proteína C1q a la fracción Fc de los anticuerpos unidos a las células tumorales.(37,38) Se sabe que la CDC es activada por los dominios Fc de anticuerpos IgM, IgG₁ e IgG₃; el isotipo IgG₂ genera una activación pobre y el isotipo IgG₄ no genera CDC en absoluto.(39) Panitumumab es un mAb humanizado de isotipo IgG₂, lo que sugiere que la CDC podría ser un mecanismo con poca contribución antitumoral; sin embargo, estudios han revelado que los anticuerpos IgG₂ humanos contra EGFR

4.

Papel de las mRCP en el CRC y su tratamiento

median reacciones de CDC eficaces cuando se combinan con otro anticuerpo contra EGFR de isotipo IgG₁ o IgG₂.(40)

Aproximadamente el 40% de los pacientes con CRC desarrollarán enfermedad metastásica, para la cual los médicos disponen de opciones terapéuticas limitadas. Recientemente, García *et al*, recopilaron datos de diversos estudios clínicos que indican que la eficacia de panitumumab se limita a la combinación con FOLFOX, mientras que cetuximab ha demostrado eficacia y seguridad con FOLFOX y FOLFIRI. Los autores resaltan la importancia de analizar diversos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como el isotipo y las respuestas activadas por cada anticuerpo antes de su prescripción.(37)

Por otra parte, bevacizumab y ramucirumab son mAbs humanizados de isotipo IgG₁; el primero se une de manera específica a VEGF A neutralizando su acción biológica(36), mientras que el segundo se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) bloqueando la activación estimulada por VEGF-A, VEGF-C, y VEGF-D (41). Estos dos mAbs inhiben la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos, reduciendo así la angiogénesis, la vascularización, el crecimiento tumor y la diseminación tumoral.(36)

Existe evidencia de la relación entre la expresión génica y proteica de las mRCP y el pronóstico en pacientes con CRC (2B-C). La expresión génica de CD46 y CD55 está incrementada significativamente en muestras de CRC en comparación con el tejido peritumoral adyacente. En el caso de CD59, el nivel de expresión depende de la localización y la progresión del tumor. En muestras de tumor primario o metastásico la expresión del gen es significativamente menor, mientras que en tejido adyacente y en tumor recurrente la expresión de CD59 tiende a aumentar, en comparación con muestras de tejido normal, pero sin significancia estadística (Figura 2B). El nivel proteico de CD46 tiene un valor pronóstico ya que resulta ser estadísticamente mayor en todos los estadios de CRC al comparar con tejido normal (Figura 2C), lo cual correlaciona significativamente una disminución en la supervivencia general y libre de enfermedad (Figura 3A-B). Al parecer, la actividad funcional de CD46 no está restringida a las membranas de las células tumorales sino que puede liberarse en vesículas y actuar en la proximidad del tumor para modular el microambiente tumoral, facilitar la migración celular y la formación de metástasis e inhibir deposición del complemento.(11) Por ello se ha sugerido que CD46 tiene el papel más importante entre las mRCP en el CRC.(42)

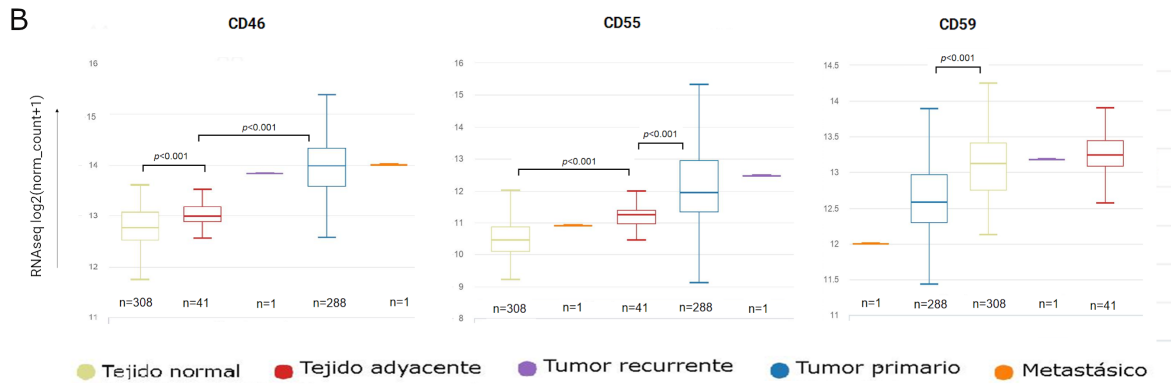


Figura 2B

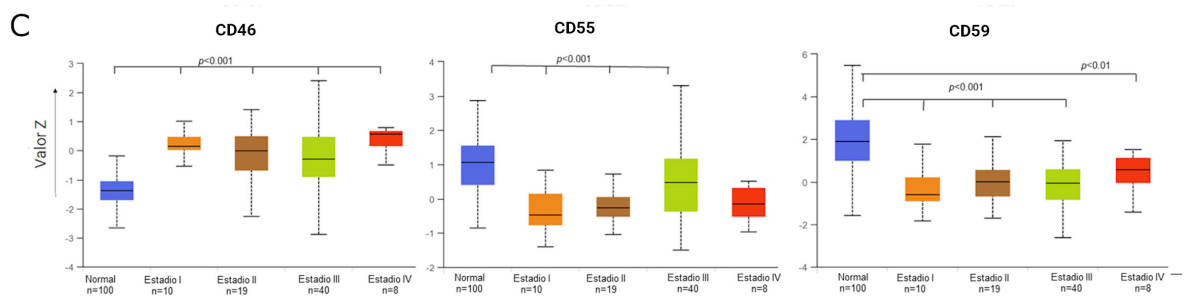


Figura 2C

Figura 2. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Niveles de expresión de las mRCP en cáncer colorrectal. B) Niveles de expresión génica de cada una de las moléculas en diversos tejidos de pacientes con cáncer colorrectal, obtenida de XENA. C) Niveles de expresión proteica de las mRCPs en cáncer colorrectal según el estadio, obtenida de UALCAN.

En cambio, la expresión proteica de CD55 y CD59 en los diferentes estadios del CRC, resultó ser menor comparada con la del tejido normal, y sin tener un impacto significativo en la supervivencia general y libre de enfermedad (Figura 3A-B).

A pesar de que los mAbs para tratar el CRC cuentan con múltiples mecanismos de acción, se ha demostrado que el potente efecto inhibitorio de las mRCP en la actividad de los mAbs impacta de forma importante en la eficacia terapéutica.(2,7,11,16) Por lo que, algunos autores han propuesto inhibir o disminuir la expresión de alguna de las mRCPs para incrementar la eficacia de los mAbs.(7,14,16)

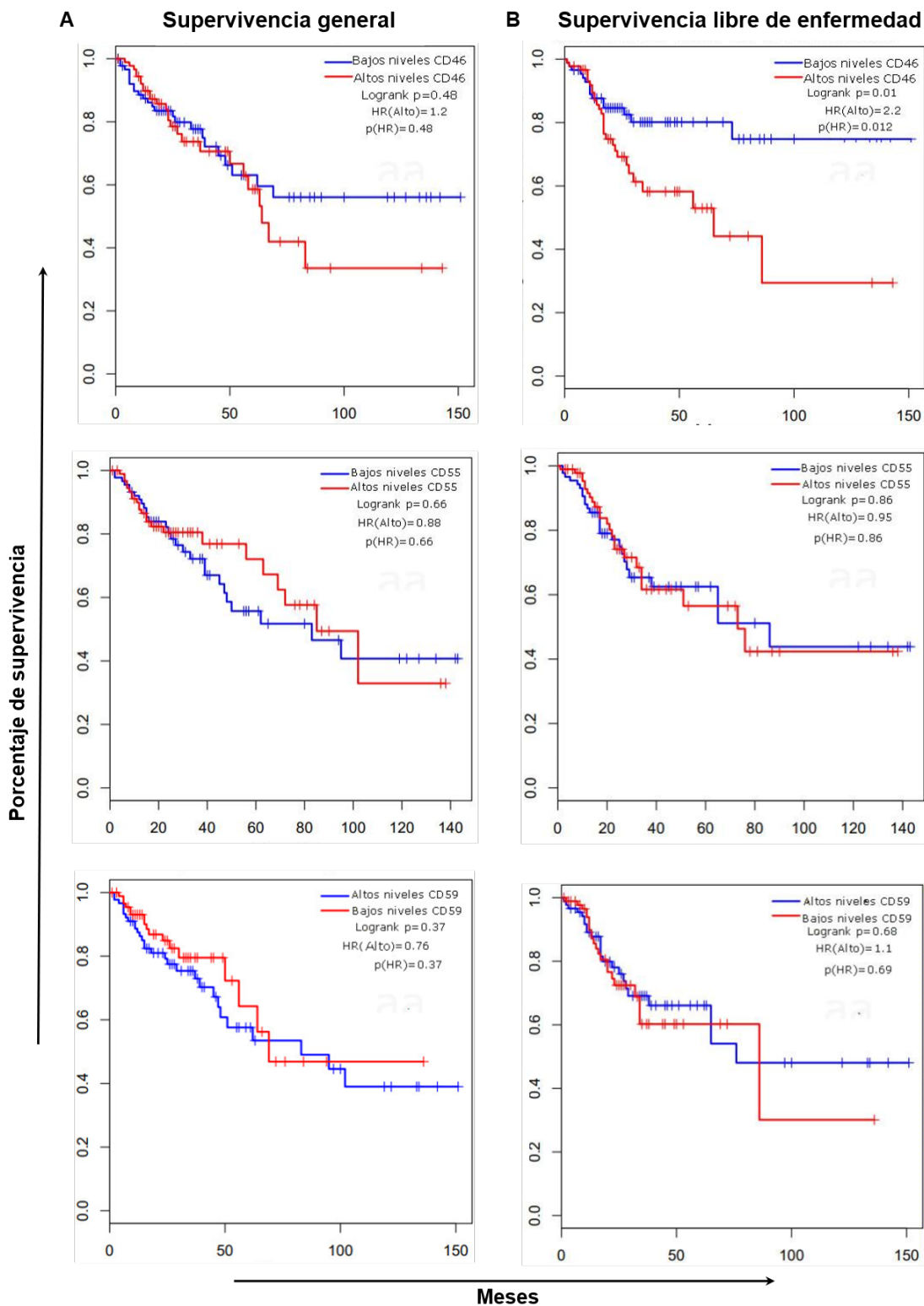


Figura 3A-B

Figura 3. Impacto de la expresión de las mRCPs en la supervivencia general y libre de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal. A) Gráficas de KM de supervivencia general obtenido de GEPIA. B) Gráficas de KM de supervivencia libre de enfermedad obtenidas de GEPIA.

Los pacientes con CRC que presentan sobreexpresión tumoral de CD55 tiene un peor pronóstico de supervivencia y recurrencia en comparación con los que tienen subexpresión de CD55.(24) Gelderman *et al.* identificaron la eficacia de la terapia adyuvante con edrecolomab, un mAb anti-17-1A (IgG_{2A}) en el tratamiento de pacientes con CRC. No obstante, en el 52% de los casos hubo recurrencia en 7 años. Esta alta tasa de recurrencia fue asociada a la inhibición de la activación del complemento por las mRCP. Notablemente, el bloqueo de CD55 mediante un mAb biespecífico (anti-17-1A / Ep-CAM-anti-CD55) potenció hasta 13 veces la CDC inducida por edrecolomab.(16) Adicionalmente, en otro estudio se demostró que la inhibición de CD55 en células de CRC, utilizando un mAb, favoreció la activación del complemento, redujo la viabilidad y migración celular, y desarrolló efecto sinérgico de la terapia combinada del mAb con 5-FU.(15)

En pacientes con CRC, la sobreexpresión de CD59 ha resultado ser directamente proporcional al estadio de la enfermedad y se ha correlacionado con una menor supervivencia.(13,28) Las células T CD4⁺ de pacientes con CRC mostraron un incremento en la respuesta ante la exposición *ex vivo* con los antígenos tumorales CEA y 5T4 y bloqueando a CD59.(43) En otro estudio, el silenciamiento de CD59 en líneas celulares de CRC, resultó en una inhibición de la proliferación y en mayor sensibilización a la quimioterapia, ya que la concentración inhibitoria máxima media o CI_{50} disminuyó, posiblemente por un efecto proapoptótico. (29,44)

Discusión

El papel de la activación del complemento por anticuerpos terapéuticos y las mRCP ha sido estudiado de forma extensa en cáncer, pero aún no se comprende por completo el impacto de estos mecanismos de resistencia tumoral sobre la eficacia de los tratamientos y el pronóstico.

El análisis de datos mostró que la sobreexpresión génica y proteica de CD46 impacta significativamente el pronóstico de los pacientes con CRC, debido a que puede inhibir la eficacia terapéutica por regulación del complemento y la señalización al interior de las células tumorales, lo que se manifiesta en la modulación del microambiente tumoral que favorece la progresión del cáncer. (11,14)

Aunque no se identificó una asociación significativa entre la expresión proteica y génica de CD55 y de CD59 con la supervivencia de pacientes con CRC, la evidencia sugiere que estudiar el efecto de los cambios en la expresión y regulación (transcripción y traducción) de éstas proteínas, así como las diferencias funcionales cuando las proteínas están en membrana o solubles, permitirá comprender la relevancia de estas mRCP en la progresión de la enfermedad, de lo cual hay reportes contradictorios. (25,42,45) La expresión génica de *CD55* se ha considerado como un marcador de agresividad tumoral, porque tiene una correlación directa y significativa con la supervivencia libre de enfermedad. La sobreexpresión de esta molécula sobre todo en muestras de tumor recurrente conduce a una menor supervivencia a 7 años. (12) De manera similar, la expresión proteica de CD59 se ha propuesto como un marcador cuantitativo de pronóstico para pacientes con CRC en estadio temprano,

ya que los pacientes con tumores positivos para CD59 tienen una menor supervivencia cáncer específica. (13)

Hsu *et al.* fueron los primeros en evidenciar la CDC de cetuximab *in vitro* en líneas celulares de cáncer de pulmón que expresaban EGFR (38); posteriormente fue confirmado *in vivo*. (46) Por otro lado, Dechant *et al.* reportaron una activación exitosa de la vía clásica del complemento y lisis específica de hasta el 80% en una línea celular de glioblastoma, al combinar cetuximab y matuzumab (47), confirmando el potencial terapéutico de cetuximab, el cual podría ser limitado por las mRCP en diferentes tipos de cáncer, y no solo en CRC.

En otros tipos de cáncer la sobreexpresión de las mRCP también puede promover el crecimiento tumoral y conducirá a un mal pronóstico. (13,19–23,28) En este sentido, la sobreexpresión de las mRCP CD55 y CD59 en células troncales tumorales, favorece la proliferación, autorrenovación y resistencia terapéutica en líneas celulares de cáncer de ovario y en líneas celulares de cáncer de mamá y pulmón, respectivamente. (48,49) No obstante, la inhibición de la expresión de las mRCP con siRNA es capaz de incrementar la susceptibilidad de diversas líneas celulares cancerosas a la CDC, en un 20-30% al inhibirse CD46, un 24% al inhibirse CD55 y un 55% al inhibirse CD59. (50)

Conclusiones

La información revisada sugiere la relevancia de la mRCP CD46, en la evasión de la acción del complemento, en la progresión y peor pronóstico del CRC. Estos efectos deletéreos podrían limitarse o abolirse con el uso combinado de inhibidores de CD46 y de los anticuerpos terapéuticos cetuximab y panitumumab, cuya actividad antitumoral es afectada por inhibición de la CDC y la promoción de actividad protumoral de CD46.

Con respecto a otras mRCP, como CD55 y CD59, la evidencia sobre su participación en la progresión y pronóstico en cáncer es contraria. Sin embargo, no debe descartarse su relevancia en el CRC. En ese sentido, estudios que incluyan información sobre los subtipos moleculares de CRC, antecedentes clínicos de los pacientes y el seguimiento del uso las terapias específicas o combinadas; permitiría identificar que la ausencia de mRCP en las células tumorales de pacientes con CRC mejoraría directamente la CDC mediada por los mAb y, en consecuencia, llegar a conclusiones oportunas en beneficio de los pacientes.

Financiamiento.

Para la realización de esta investigación se recibió financiamiento del Programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica de la UNAM (Clave IA205421).

Agradecimiento.

Se agradece al Dr. Armando Pérez Torres por su revisión crítica al contenido del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias.

1. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Dec 2;27(1):1. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0592-z>
2. Golay J, Taylor RP. The Role of Complement in the Mechanism of Action of Therapeutic Anti-Cancer mAbs. *Antibodies* [Internet]. 2020 Oct 28;9(4):58. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4468/9/4/58>
3. Kolev M, Markiewski MM. Targeting complement-mediated immunoregulation for cancer immunotherapy. *Semin Immunol* [Internet]. 2018 Jun;37:85–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532317301367>
4. Goldman MJ, Craft B, Hastie M, Repečka K, McDade F, Kamath A, et al. Visualizing and interpreting cancer genomics data via the Xena platform. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2020 Jun 22;38(6):675–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41587-020-0546-8>
5. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia* [Internet]. 2017 Aug;19(8):649–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476558617301793>
6. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2017 Jul 3;45(W1):W98–102. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkx247>
7. Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46 and Oncologic Interactions: Friendly Fire against Cancer. *Antibodies* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 May 24];9(4):59. Available from: www.mdpi.com/journal/antibodies
8. Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the Role of CD55 as a Complement Component. *Immune Netw* [Internet]. 2018;18(1):1–13. Available from: <https://immunetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2018.18.e11>
9. Liszewski MK, Atkinson JP. Membrane Cofactor Protein [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook: Second Edition*. United Kingdom: Sara Tenney Elsevier; 2018. 271–281 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-810420-0.00026-2>
10. Zhou Y, Chu L, Wang Q, Dai W, Zhang X, Chen J, et al. CD59 is a potential biomarker of esophageal squamous cell carcinoma radioresistance by affecting DNA repair. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018 Sep 30;9(9):887. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41419-018-0895-0>
11. Wilczek E, Wasiutynski A, Sladowski D, Wilczynski GM, Gornicka B. The expression of membranous complement inhibitors CD46, CD55 and CD59 in the primary and metastatic colon cancer cell lines derived from the same patient. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2013;4(4):549–55. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2013.39774>
12. Bao D, Zhang C, Li L, Wang H, Li Q, Ni L, et al. Integrative Analysis of Complement System to Prognosis and Immune Infiltrating in Colon Cancer and Gastric Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Feb 3;10. Available from: <https://>

- www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.553297/full
13. Watson NFS, Durrant LG, Madjd Z, Ellis IO, Scholefield JH, Spendlove I. Expression of the membrane complement regulatory protein CD59 (protectin) is associated with reduced survival in colorectal cancer patients. In: *Cancer Immunology, Immunotherapy* [Internet]. Springer; 2006 [cited 2021 May 24]. p. 973–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-005-0055-0>
 14. Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD, Gorter A. Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy. *Trends Immunol* [Internet]. 2004 Mar;25(3):158–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490604000262>
 15. Dho S, Cho E, Lee J, Lee S, Jung S, Kim L, et al. A novel therapeutic anti-CD55 monoclonal antibody inhibits the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells. *Oncol Rep* [Internet]. 2019 Sep 26;42(6):2686–93. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2019.7337>
 16. Gelderman KA, Kuppen PJK, Bruin W, Fleuren GJ, Gorter A. Enhancement of the complement activating capacity of 17-1A mAb to overcome the effect of membrane-bound complement regulatory proteins on colorectal carcinoma. *Eur J Immunol* [Internet]. 2002 Jan;32(1):128–35. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141\(200201\)32:1%3C128::AID-IMMU128%3E3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141(200201)32:1%3C128::AID-IMMU128%3E3.0.CO;2-P)
 17. Li L, Spendlove I, Morgan J, Durrant LG. CD55 is over-expressed in the tumour environment. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 Jan 5;84(1):80–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1054/bjoc.2000.1570>
 18. Geller A, Yan J. The Role of Membrane Bound Complement Regulatory Proteins in Tumor Development and Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2019 May 21 [cited 2021 May 24];10:1074. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01074/full>
 19. Maciejczyk A, Szelachowska J, Szynglarewicz B, Szulc R, Szulc A, Wysocka T, et al. CD46 Expression is an Unfavorable Prognostic Factor in Breast Cancer Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2011 Dec;19(6):540–6. Available from: <https://journals.lww.com/00129039-201112000-00012>
 20. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Mar;109(6 C):70–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690295>
 21. Lu Z, Zhang C, Cui J, Song Q, Wang L, Kang J, et al. Bioinformatic analysis of the membrane cofactor protein CD46 and microRNA expression in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 May 24];31(2):557–64. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2877>
 22. Christy JM, Toomey CB, Cauvi DM, Pollard KM. Decay-Accelerating Factor [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook*.

- United Kingdom: Sara Tenney Elsevier; 2018. 261–270 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-810420-0.00025-0>
23. Ouyang Q, Zhang L, Jiang Y, Ni X, Chen S, Ye F, et al. The membrane complement regulatory protein CD59 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in breast cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2016 May;48(5):2015–24. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2016.3408>
 24. Durrant LG, Chapman MA, Buckley DJ, Spendlove I, Robins RA, Armitage NC. Enhanced expression of the complement regulatory protein CD55 predicts a poor prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2003 Oct 1;52(10):638–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00262-003-0402-y>
 25. Thorsteinsson L, O'Dowd GM, Harrington PM, Johnson PM. The complement regulatory proteins CD46 and CD59, but not CD55, are highly expressed by glandular epithelium of human breast and colorectal tumour tissues. *APMIS* [Internet]. 1998 Jul;106(7–12):869–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1699-0463.1998.tb00233.x>
 26. Mikesch J-H, Schier K, Roetger A, Simon R, Buerger H, Brandt B. The Expression and Action of Decay-Accelerating Factor (CD55) in Human Malignancies and Cancer Therapy. *Anal Cell Pathol* [Internet]. 2006 Jan 1;28(5–6):223–32. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/acp/2006/814816/abs/>
 27. Morgan P. Cd59 [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook: Second Edition*. United Kingdom: Sara Tenney; 2018. 361–367 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104200000341>
 28. Zhang R, Liu Q, Liao Q, Zhao Y. CD59: a promising target for tumor immunotherapy. *Futur Oncol* [Internet]. 2018 Apr;14(8):781–91. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2017-0498>
 29. Hussein NH, Amin NS, El Tayebi HM. GPI-AP: Unraveling a New Class of Malignancy Mediators and Potential Immunotherapy Targets. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2021 Jun 10];10:2490. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.537311/full>
 30. Parsons ES, Stanley GJ, Pyne ALB, Hodel AW, Nievergelt AP, Menny A, et al. Single-molecule kinetics of pore assembly by the membrane attack complex. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 6;10(1):2066. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-019-10058-7>
 31. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 19 [cited 2021 Jun 15];394(10207):1467–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619323190>
 32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
 33. Kashida H, Takeuchi T, Kurahashi T, Fukami N, Yamamura F, Ohtsuka K, et al. Diagnosis and Treatment of T1 Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2004 Apr;59(5):P276. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510704012209>
 34. Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño AI, Contreras-Flores EH, Barrera-Mera B, Herrera Enríquez M, Uriarte-Ruíz K, et al. Colorectal cancer: a review.

- Int J Res Med Sci [Internet]. 2017 Oct 27;5(11):4667. Available from: <http://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/3905>
35. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2016 Aug 20;469(2):125–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-016-1956-3>
36. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer [Internet]. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Jun 15]. p. 1–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
37. García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, Wainberg Z, Ronga P, Witzler P, et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Sep 20;9:849. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00849/full>
38. Zhuang H, Xue Z, Wang L, Li X, Zhang N, Zhang R. Efficacy and immune mechanisms of cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Oncol Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 24;8(4):207–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11805-011-0582-8>
39. Hendriks D, Choi G, de Bruyn M, Wiersma VR, Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017. p. 289–383. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644816301095>
40. Rosner T, Kahle S, Montenegro F, Matlung HL, Marco Jansen JH, Evers M, et al. Immune effector functions of human IgG2 antibodies against EGFR. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Sep 29];18(1):75–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282813/>
41. Vennepureddy A, Singh P, Rastogi R, Atallah J, Terjanian T. Evolution of ramucirumab in the treatment of cancer – A review of literature. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 Oct 15;23(7):525–39. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216655474>
42. Wilczek E, Wasiutynski A, Wilczynski GM, Sladowski D, Gornicka B. Comparison of the expression of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 in primary colon cancer and synchronous/metachronous liver metastases. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2013;4(4):543–8. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2013.39773>
43. Sivasankar B, Longhi MP, Gallagher KME, Betts GJ, Morgan BP, Godkin AJ, et al. CD59 Blockade Enhances Antigen-Specific CD4 + T Cell Responses in Humans: A New Target for Cancer Immunotherapy? *J Immunol* [Internet]. 2009 May 1;182(9):5203–7. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.0804243>
44. Yin H, Li C, Wang S, Guo Q, Ren X, Jiang G. Silencing of CD59 enhanced the sensitivity of HT29 cells to 5-Fluorouracil and Oxaliplatin. *J Infect Chemother* [Internet]. 2015 Jan;21(1):8–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X14003031>
45. Shang Y, Chai N, Gu Y, Ding L, Yang Y, Zhou J, et al. Systematic Immunohistochemical Analysis of the Expression of CD46, CD55, and CD59 in Colon Cancer. *Arch Pathol Lab Med*

- [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 May 24];138(7):910–9. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/138/7/910/193542/Systematic-Immunohistochemical-Analysis-of-the>
46. Hsu YF, Ajona D, Corrales L, Lopez-Picazo JM, Gurrupide A, Montuenga LM, et al. Complement activation mediates cetuximab inhibition of non-small cell lung cancer tumor growth in vivo. *Mol Cancer* [Internet]. 2010 Jun 7 [cited 2021 Jun 15];9(1):139. Available from: <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/139>
 47. Lee SC, López-Albaitero A, Ferris RL. Immunotherapy of head and neck cancer using tumor antigen-specific monoclonal antibodies. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2009 Mar 10;11(2):156–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-009-0023-5>
 48. Saygin C, Wiechert A, Rao VS, Alluri R, Connor E, Thiagarajan PS, et al. CD55 regulates self-renewal and cisplatin resistance in endometrioid tumors. *J Exp Med* [Internet]. 2017 Sep 4;214(9):2715–32. Available from: <https://rupress.org/jem/article/214/9/2715/42481/CD55-regulates-selfrenewal-and-cisplatin>
 49. Chen J, Ding P, Li L, Gu H, Zhang X, Zhang L, et al. CD59 Regulation by SOX2 Is Required for Epithelial Cancer Stem Cells to Evade Complement Surveillance. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2017 Jan;8(1):140–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213671116302703>
 50. Geis N, Zell S, Rutz R, Li W, Giese T, Mamidi S, et al. Inhibition of Membrane Complement Inhibitor Expression (CD46, CD55, CD59) by siRNA Sensitizes Tumor Cells to Complement Attack In Vitro. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2010 Dec 1;10(8):922–31. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=1568-0096&volume=10&issue=8&spage=922>
 51. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Mar;109:70–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918315740>