

## Factores involucrados en la diferenciación de macrófagos durante el desarrollo del cáncer de colon asociado a colitis en dependencia de STAT1

M. Z. Ramírez-Medina., Dra. S.A. León-Cabrera,

Unidad de Biomedicina. Facultad de Estudios Superiores-Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. de los Barrios 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México. México 54090

[soleonca@comunidad.unam.mx](mailto:soleonca@comunidad.unam.mx), [meq\\_hp@hotmail.com](mailto:meq_hp@hotmail.com)

**Antecedentes:** El cáncer de colon y recto es la segunda causa principal de muerte por cáncer en México. Las IBDs tales como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC) y la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la tumorigénesis. Los macrófagos asociados a tumores (TAMs), son células del sistema inmune que juegan un papel importante en el inicio o desarrollo de la progresión tumoral. Los macrófagos, presentan diferentes fenotipos como los M1, los cuales favorecen la respuesta inflamatoria, o los M2 que participan en la reparación de tejidos y promueven respuestas antiinflamatorias. Sin embargo, los mecanismos que favorecen la diferenciación de macrófagos a un fenotipo u otro durante el CAC aún no se conocen con claridad. STAT1 señala varias citocinas, regula la expresión de genes implicados en la división celular y la apoptosis y participa en la movilización y activación de los monocitos circulantes que contribuyen a la acumulación de TAMs durante el cáncer. Además, experimentos previos usando un modelo experimental de CAC mostraron que animales deficientes en STAT1 tienen un desarrollo tumoral más rápido y extenso, una mayor proliferación y una menor apoptosis en el epitelio intestinal, indicando la importancia de esta molécula en la tumorigénesis. Por consiguiente, la ausencia de STAT1 puede favorecer el desarrollo tumoral durante el CAC a través de promover el reclutamiento y la activación de monocitos-macrófagos con fenotipo permisivo hacia el crecimiento tumoral. **Objetivo general:** Evaluar si los factores derivados de tumores deficientes en STAT1 durante las diferentes etapas del desarrollo tumoral favorecen la diferenciación de macrófagos hacia un fenotipo particular. Para ello macrófagos derivados de médula ósea (MDMO) se estimularon con IL-4/IL-13, LPS, IFN- $\gamma$ , LPS/IFN- $\gamma$  y con macerados de tumores colorectales de etapas tempranas y tardías de la carcinogénesis de animales silvestres y STAT1<sup>-/-</sup>. Además, se analizó por citometría de flujo la expresión de marcadores de superficie asociados con macrófagos M1 y M2 y se evaluaron cambios en la expresión de iNOS y arginasa en los MDMO bajo los diferentes estímulos. **Conclusión:** se demostró que los macrófagos estimulados con LPS, IFN- $\gamma$  y LPS/IFN- $\gamma$  no expresaron el receptor de manosa, IL-4R ni PDL2, marcadores asociados con un perfil alternativo, pero si produjeron cantidades importantes de NO. Por el contrario, los macrófagos estimulados con IL-4/IL-13, así como con macerados de tumor de ratones silvestres de etapas tardías de la tumorigénesis expresaron porcentajes importantes de estos marcadores sugiriendo que el microambiente tumoral favorece la diferenciación hacia macrófagos alternativos.