

ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE MIF EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DURANTE LA GÉNESIS DEL CCR MURINO.

Hernández-Rosas O., Pacheco-Fernández T., Illescas O., Rodríguez-Sosa M.

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el 3er lugar en incidencia y el 4to en mortalidad a nivel mundial. Entre otros, la inflamación crónica del intestino es un importante factor de riesgo para el desarrollo del CCR. Además, se ha relacionado la disbiosis (alteración de la microbiota normal), con el desarrollo de diversas patologías incluido el CCR, revelando grandes diferencias entre las poblaciones microbianas de individuos sanos y pacientes. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), es una citocina inflamatoria que se encuentra sobre-expresada en una gran cantidad de tipos de cáncer, incluido el CCR. También se le ha asociado con la modulación de la respuesta inmunitaria y de la tolerancia dirigida hacia diversos microorganismos.

Dada la importancia que tiene MIF en la regulación de la respuesta inflamatoria y en la carcinogénesis, decidimos evaluar el efecto de esta citocina sobre la composición de la microbiota intestinal, y si esta a su vez juega un papel en el desarrollo de CCR.

Para lograr lo anterior, desarrollamos un modelo de CCR en ratones BALB/c libres de patógenos, que fueron tratados con antibióticos para disminuir sus poblaciones microbianas. Posteriormente, se les realizaron transferencias de microbiota obtenidas de ratones WT o *MIF*^{-/-} también de fondo genético BALB/c, y se les indujo CCR administrando azoximetano (AOM) por vía intraperitoneal (10mg/Kg), y 3 ciclos de DSS al 2% diluidos en el agua para beber. Se realizaron dos experimentos: El primero culminó el día 40 y el segundo en el día 68 post-inducción con AOM. Se determinó el peso de los ratones a lo largo de los experimentos, y la longitud del colon junto con el número de tumores. Se determinaron los niveles de MIF *in situ* y en suero sanguíneo por medio de ELISA, los transcritos para diversas citocinas pro y anti-inflamatorias por RT-PCR, el grado de displasia por análisis histológicos, y las principales poblaciones componentes de la microbiota bacteriana por secuenciación de la porción 16S del ribosoma.

Los resultados de este estudio mostraron que al día 40 aparecieron pólipos adenomatosos intestinales en los receptores de microbiota WT o *MIF*^{-/-}. Sin embargo, en el día 68 los ratones receptores de microbiota proveniente de donadores *MIF*^{-/-} desarrollaron un menor número de tumores que los receptores de microbiota de donadores WT, aunque de mayor tamaño. Estos resultados sugieren que la microbiota, cuya conformación ha sido influenciada por MIF, juega un papel importante en el desarrollo del cáncer colorrectal. En el futuro se complementarán los experimentos, que permitirán identificar las poblaciones microbianas influenciadas o no por MIF, y establecer su influencia en la malignidad de los tumores desarrollados.