

### **El Factor Inhibidor de la Migración de Macrófagos promueve la interacción de macrófagos y linfocitos T para regular la progresión del cáncer colorrectal.**

Pacheco-Fernandez Thalia, Cuellar María Sandra, Olguín Jonadab E, Juárez- Avelar Imelda, Illescas Oscar, Terrazas Luis Ignacio, Rodríguez-Sosa Miriam, Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México

El cáncer colorrectal asociado a colitis (CAC) deriva de la inflamación crónica del intestino. El Factor Inhibidor de la Migración de Macrófagos (MIF), es una citocina que favorece la respuesta inflamatoria en respuesta a estrés, también puede favorecer la angiogénesis, supervivencia y proliferación celular, y metástasis en diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, MIF también es capaz de atraer macrófagos (M $\phi$ ) y linfocitos T al sitio de inflamación al unirse a CXCR2 and CXCR4, respectivamente. Estas células juegan un papel importante para contener las células tumorales. Debido a esta dualidad; MIF como promotor de la inflamación o como molécula quimiotáctica de células inmunes efectoras contra el cáncer, investigamos la participación de MIF en un modelo murino de CAC inducido químicamente. Ratones BALB/c *Mif*<sup>-/-</sup> y WT recibieron una inyección intraperitoneal de azoximetano (AOM) para generar mutaciones en el colon, y posteriormente 3 ciclos de dextrán sulfato de sodio (DSS) disuelto en el agua para beber. Después del primer ciclo de DSS, cuando se desarrollan los primeros tumores, un grupo de ratones WT recibieron el inhibidor sintético de MIF (CPSI-156). Todos los ratones fueron sacrificados en el día 68. Los ratones *Mif*<sup>-/-</sup>, como los tratados con el inhibidor CPSI desarrollaron mayor carga tumoral ( $25.38 \pm 1.772$  y  $18.83 \pm 2.43$ , respectivamente) que los ratones WT ( $13.00 \pm 1.862$ ). Los tumores *Mif*<sup>-/-</sup> se identificaron histológicamente como más agresivos y de peor pronóstico. Un menor porcentaje de M $\phi$  se encontraron en los ratones *Mif*<sup>-/-</sup> ( $0.6577 \pm 0.117$ ) y WT-CPSI ( $1.2 \pm 0.14$ ). Específicamente, en los ratones *Mif*<sup>-/-</sup> se identificó la deficiencia de M $\phi$  en el estroma tumoral, pero no en la mucosa intestinal. El porcentaje de linfocitos T no cambió en ausencia de MIF; sin embargo la expresión de mRNA sugiere que los ratones *Mif*<sup>-/-</sup> tienen un perfil predominantemente TH17 en el microambiente tumoral, en comparación a los ratones WT. Los ratones *Mif*<sup>-/-</sup> y WT-sin inhibidor fueron sacrificados también en el día 34, cuando los tumores comenzaban a formarse. En este tiempo no se encontraron diferencias en el número y tamaño de los pólipos. El análisis por PCR en este punto mostró menor expresión de *il-18*, *tnf- $\alpha$* , *tgf- $\beta$*  y *mucina-13* en ratones *Mif*<sup>-/-</sup> comparada con la expresión en WT. A pesar de las propiedades pro-tumorales descritas para MIF, nuestros resultados sugieren que MIF regula el microambiente tumoral al retener M $\phi$  en el estroma tumoral y favorecer la respuesta inflamatoria de tipo TH1, lo que podría ser considerado una respuesta antitumoral en etapas tempranas. Aún queda por establecer si la acción de MIF podría ser diferencialmente temporal. Es decir, que dependa del momento en el que interviene, durante la génesis del tumor o en etapas avanzadas asociadas a la metástasis.