



O-224 - ROL DE LOS MACRÓFAGOS/CÉLULAS DE KUPFFER INTRATUMORALES Y HEPÁTICAS TRAS LA TÉCNICA ALPPS EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE METÁSTASIS DE CARCINOMA COLORRECTAL EN RATA

García-Pérez, Rocío¹; Pena, Romina¹; Ferrer, Joana¹; Varona, Aranzazu²; Delgado, Eduardo¹; Martínez, Carlos Manuel³; Fuster, Josep¹; García-Valdecasas, Juan Carlos¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; ²Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; ³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Objetivos: Estudios previos sugieren que la inflamación puede influir en el proceso regenerativo del remanente hepático (FLR) inducido por el primer tiempo de la técnica ALPPS (ligadura portal asociada a transección hepática), y en el que las células de Kupffer podrían jugar un importante papel. El objetivo de esta comunicación ha sido el estudio histopatológico e inmunofenotípico, pro-inflamatorio (M1) o regenerativo (M2), del infiltrado de células de Kupffer/macrófagos intratumorales y hepáticos tras la realización de la técnica ALPPS en un modelo de carcinoma colorrectal (CCR) en rata.

Métodos: Se emplearon un total de 20 ratas WAG/Rij de ocho semanas de edad divididas en cinco grupos (n = 4/grupo): inoculado y no operado (grupo 1), operado y no inoculado (grupo 2), operado e inoculado en lóbulo ligado (grupo 3), operado e inoculado en FLR (grupo 4) y grupo control no operado y no inoculado (grupo 5). Tras inoculación intraparenquimatosas de 1×10^6 células singénicas de CCR (CC531), se realizó el primer tiempo de la técnica ALPPS tras 24 horas de espera. Tras constatar ecográficamente progresión tumoral, tras 3 semanas postinoculación se sacrificaron los animales, tomando muestras de tumor y tejido hepático. El número e inmunofenotipo de las células de Kupffer se estudió mediante técnica inmunohistoquímica anti-células de Kupffer/macrófagos (clon ED1, Millipore) y uso de anticuerpos anti ciclooxygenasa-2 (COX-2, Thermo) para definir el fenotipo M1 y la arginasa-1 (Santa Cruz), para definir el fenotipo M2.

Resultados: En el grupo 1, la presencia de macrófagos intratumorales fue discreta, con un predominio claro del fenotipo M2, si bien en este grupo no se observaron fenómenos de infiltración tumoral ni metástasis, con un tumor de crecimiento lento y expansivo. El grupo 2 se observó un incremento de células de Kupffer, siendo los hepatocitos y las células tumorales negativos a la expresión de COX-2. En los grupos 3 y 4 se observó una evidente progresión tumoral (con patrón infiltrativo y metastásico) y un incremento muy significativo del número de células de Kupffer/macrófagos en tejido hepático en comparación con el resto de grupos. El fenotipo de las células de Kupffer del tejido hepático fue claramente M1, con una fuerte expresión de COX-2, mientras que el fenotipo de los macrófagos intratumorales fue predominantemente M2, con una discreta presencia de macrófagos COX-2 positivos.

Conclusiones: El proceso regenerativo que se instaura tras la técnica ALPPS está gobernado por un ambiente claramente pro-inflamatorio, en el que las células de Kupffer/macrófagos, y la COX-2 que estos expresan,

parecen desempeñar un papel importante no solo en los fenómenos de regeneración hepática, sino también en los fenómenos de progresión tumoral.