



## O-243 - TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO EN RATAS CON FALLO HEPÁTICO INDUCIDO CON CCL4

I. Pascual Migueláñez<sup>1</sup>, J. Salinas Gómez<sup>2</sup>, D. Fernández Luengas<sup>1</sup>, M.A. Vaquero Pérez<sup>1</sup>, R. Fernández Sánchez<sup>1</sup>, K. Villar Zarra<sup>3</sup>, L. Vega Clemente<sup>2</sup>, M. García Arranz<sup>2</sup>, D. García Olmo<sup>2</sup> y J. Torres Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid.

<sup>3</sup>Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El fallo hepático agudo es una entidad con una mortalidad elevada cuyo único tratamiento definitivo en la actualidad es el trasplante hepático. La escasez de órganos hace necesario buscar alternativas a este procedimiento y la investigación en Medicina Regenerativa es una de ellas. Las células madre han demostrado su capacidad *in vitro* de generar hepatocitos pero el trasplante de estos hepatocitos se ve dificultado por su incapacidad de multiplicarse y la necesidad de implantarlos directamente en el parénquima hepático. Las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASCs) tienen la ventaja de su amplia disponibilidad, su capacidad de multiplicarse en el laboratorio y su potencialidad de diferenciación a cualquier estirpe celular del parénquima hepático.

**Objetivos:** Realizamos un estudio experimental en ratas con fallo hepático inducido con CCl<sub>4</sub> a las que trasplantamos ASCs sin diferenciar a hepatocitos y por vía intravenosa, como único tratamiento de la insuficiencia hepática.

**Métodos:** Se plantean cuatro grupos de estudio en 90 ratas Sprague-Dawley: 1. Grupo fallo hepático, 2. Grupo control aceite de oliva, 3. Grupo fallo hepático y trasplante de ASCs y 4. Grupo control ASCs. Para establecer el fallo hepático (grupo 1) se inyecta vía intraperitoneal el agente hepatotóxico, CCl<sub>4</sub> al 25% disuelto en aceite de oliva a dosis 5 ml/kg, y como control se establece un grupo al que se le inyecta sólo aceite de oliva (grupo 2). En el grupo terapia (grupo 3) se inyecta el hepatotóxico a la dosis descrita y se inyectan por vía intravenosa periférica 1 × 10<sup>6</sup> ASCs previamente marcadas con PKH26, un marcador fluorescente naranja que se une a las regiones lipídicas de la membrana celular (Sigma Aldrich, St. Louis, EEUU). Como grupo control se inyecta la misma dosis de ASCs marcadas a ratas sin fallo hepático. Las variables que se analizan son GOT, GPT, Bilirrubina, LDH y FA a las 24h, 48h y 7 días del trasplante. Se realiza estudio histológico con hematoxilina-eosina de parénquima hepático, esplénico y pulmonar a los mismos tiempos y búsqueda y recuento de ASCs marcadas con microscopio de fluorescencia. El análisis de los datos recogidos se realiza mediante el programa estadístico SAS 9.1.3.

**Resultados:** Reproducimos en nuestro laboratorio un modelo de fallo hepático agudo, ya que el CCl<sub>4</sub> a la dosis descrita eleva de forma estadísticamente significativa las transaminasas respecto al grupo control con aceite de oliva (p < 0,05). El trasplante de 1 × 10<sup>6</sup> ASCs en ratas Sprague-Dawley según

el modelo descrito disminuye la mortalidad de forma estadísticamente significativa de las ratas con fallo hepático inducido ( $p < 0,05$ ). En los ejemplares con fallo hepático a los que se inyectan ASCs vía intravenosa periférica, se encuentran un mayor número de ASCs marcadas en parénquima hepático que en otros tejidos y que en el grupo control sin fallo hepático.

**Conclusiones:** El trasplante de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo sin diferenciar a hepatocitos disminuye la mortalidad en el fallo hepático agudo en este modelo experimental. En el fallo hepático se produce un reclutamiento de las ASCs inyectadas por vía intravenosa hacia el hígado.