



O-007 - CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS HÍBRIDAS TUMORALES (THCS) INICIADORAS DE LA METÁSTASIS EN CÁNCER DE COLON DERECHO

Guevara Martínez, Jenny; Marcano, Cristóbal; Montalbán, Karla; Marín, Elvira; Barragán, Cristina; Aguirre, Luis A.; López-Collazo, Eduardo; Cantero Cid, Ramón

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

Objetivos: El ecosistema colorrectal se encuentra infiltrado por un gran número de células del sistema inmunitario, garantizando la homeostasis del organismo a través de la regulación de los efectos de patógenos externos y las fluctuaciones de la propia microbiota intestinal. Sin embargo, durante el proceso neoplásico, esta composición propicia también una gran interacción entre células inmunitarias y tumorales, que culmina con la fusión de las mismas en el tumor primario y la aparición de un nuevo tipo celular “híbrido”, que hemos nombrado “células híbridas tumorales” (THC: tumour hybrid cell). Estas THCs, al tener propiedades de ambos progenitores, tumorales a la vez que inmunes, pasan desapercibidas al sistema de vigilancia inmunitario, viajan por la sangre y colonizan órganos distantes dando origen al proceso metastático. Estudios *in vitro* desarrollados en nuestro laboratorio con líneas celulares de cáncer colorrectal co-cultivadas con células mieloides, demuestran la aparición de THC por fusión espontánea. Asimismo, hemos reportado las propiedades cancerosas de estas THC (elevadas migración, invasividad y proliferación) y marcadores moleculares que permiten su identificación. Pretendemos evaluar *in vivo* la aparición, distribución y diseminación de las THC en pacientes con cáncer de colon derecho.

Métodos: Obtuvimos muestras preoperatorias de sangre periférica de 16 pacientes con cáncer de colon derecho. Posterior a la colectomía, se tomaron muestras de tumor primario, tejido sano (peritumoral, distante más de 5 cm del tumor primario) e hígado, en los casos con metástasis sincrónica en este órgano. Además, se reclutaron 15 voluntarios sanos como controles. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) fueron aisladas según procedimiento estándar y analizadas mediante citometría de flujo, con los siguientes anticuerpos: α -CD14 (PE), α -CD36 (APC), α -EpCAM (PE) y α -pan-citoqueratinas (FITC). Las muestras de tejidos fueron incluidas en bloques de parafina (microarray de tejidos; Histopathology Ltd.) y procesadas mediante procedimientos estándares de inmunohistoquímica (IHC). Los núcleos fueron detectados mediante tinción con DAPI (Vectashield mounting medium) y los epítopes de interés, con los siguientes anticuerpos: α -pan-citoqueratinas (AlexaFluor-488), α -EpCAM (AlexaFluor-488), α -CD36 (AlexaFluor-594) y α -CD14 (AlexaFluor-647).

Resultados: Las THC circulantes en biopsias líquidas (torrente sanguíneo) de pacientes con cáncer de colon derecho son positivas para los marcadores moleculares: pan-citoqueratinas, CD14 y CD36. Estos pacientes presentaron niveles significativamente mayores ($p < 0,001$) de THC en sangre

periférica ($3,494\% \pm 0,828$) que los voluntarios sanos ($0,183\% \pm 0,057$). Por otra parte, las THC pueden ser detectadas también en biopsias sólidas de tumor primario, tumor metastático y tejido sano, aunque en mucha menos proporción en este último. Estas THC son positivas para los marcadores moleculares: pan-citoqueratinas, EpCAM, CD14 y CD36.

Conclusiones: La existencia de las THC en pacientes con cáncer de colon derecho, refuerza la teoría de la fusión celular como explicación del desarrollo de este tipo de cáncer y del origen de la metástasis. Los marcadores moleculares descritos son acertados para la detección de las THC tanto en biopsias líquidas como sólidas de estos pacientes. Con estos resultados se sientan las bases moleculares y preclínicas para el desarrollo de nuevas inmunoterapias contra este tipo celular, las THC, y de la detección precoz de la metástasis, así como su erradicación.