

EFFECTOS INMUNOSUPRESORES DE CÉLULAS MESENQUIMALES DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO (AD-MSCs): MECANISMOS DE ACCIÓN Y APLICACIÓN EN LA PREVENCIÓN DEL EICH EN UN MODELO MURINO

M. Lamana, R. Yáñez, A. Oviedo, J. Bueren

División de Hematopoyesis y Terapia Génica. CIEMAT / Fundación M. Botín. Madrid

Introducción: Una nueva alternativa para el tratamiento de la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) resistente a corticoides es la infusión de células mesenquimales (MSCs). Estas células se pueden aislar esencialmente de médula ósea (MO-MSCs), sangre periférica y tejido adiposo (AD-MSCs). Este tejido es de gran interés, pues se obtiene en grandes cantidades de liposucciones y contiene un gran número de AD-MSCs. Las MO-MSCs tienen propiedades inmunosupresoras tanto *in vitro* como *in vivo*.

Métodos y resultados: Decidimos investigar si estas características eran similares en las AD-MSCs. Así, hemos demostrado que ambas MSCs tienen un inmunofenotipo similar, escapan al reconocimiento de linfocitos T alogénicos, y suprimen la proliferación de los linfocitos T inducida por mitógenos o células alogénicas. Al investigar los mecanismos de acción de estas propiedades, comprobamos que este efecto se efectúa a través de contactos célula-célula y, al menos parcialmente, mediante factores solubles. Ambos tipos de MSCs causan una disminución de la secreción de citoquinas inflamatorias (IFN- γ , TNF- α e IL-12) por los linfocitos T, y un aumento de la citoquina anti-inflamatoria IL-10. Para identificar qué factor podía mediar este efecto sobre los linfocitos T, estudiamos el factor soluble prostaglandina E2 (PGE2). Demostramos que, en co-cultivo con linfocitos T activados, las MSCs aumentan su secreción de PGE2, lo que inhibe la proliferación de los mismos. También observamos que el co-cultivo de MSCs con células dendríticas produce un defecto en la maduración de estas células. Nos interesó investigar si nuestros hallazgos *in vitro* tenían una correlación *in vivo*, y comprobar si la infusión de MSC podía prevenir el desarrollo del EICH. Así, desarrollamos un modelo de trasplante haploidentico en ratón, con receptores B6D2F1 (H-2^{b/d}) letalmente irradiados, que recibieron células de MO de ratones C57Bl/6 (H-2^{b/b}) junto con esplenocitos del mismo donante para inducir EICH. Dos grupos recibieron adicionalmente tres dosis de infusiones semanales de Ad-MSCs, los días 0, 7 y 14, ó 14, 21 y 28 post-trasplante. Comparado con el grupo de EICH, el grupo que recibió las MSCs los días 0, 7 y 14 tuvo una supervivencia significativamente mayor, en clara asociación con una menor incidencia y severidad de EICH. Estos resultados fueron similares tanto con Ad-MSCs de origen autólogo como alogénico.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que las Ad-MSCs pueden constituir una fuente de células inmunosupresoras aplicables para la prevención o el control de la EICH, así como para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es necesario profundizar en el conocimiento de éstas células para conocer las consecuencias de la inmunosupresión, particularmente sobre la incidencia de infecciones y la enfermedad maligna residual.