



Rol del eje MCP1/CCR2 en la biología de la leucemia mieloide aguda: Posible rol en la migración de blastos

Macanas P, Navarrete L, Quezada T, Broekhuizen R,
Nervi B, Leisewitz A, Keating A, Ramírez P

Departamento de Hematología Oncología, Escuela de
Medicina, P. Universidad Católica de Chile

Division of Hematology, University of Toronto,
Canada

Financiado FONDECYT regular #1110319

Introducción

- La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad compleja con alta mortalidad
- Quimioterapia y trasplante alogénico han demostrado ser infectivos en la mayoría de los pacientes
- Múltiples mecanismos de resistencia: CXCR4/SDF-1 y VLA4/VCAM1 son altamente protectores
- Poco se conoce del rol de MCP-1/CCR2 en la biología y protección contra quimioterapia en LMA

RoI MCP-1/CCR2 en cáncer

- **Tumores sólidos:** efecto antitumoral
- **Mieloma:** bloqueo inhibe migración y crecimiento tumoral
- **LMA:**
 - MCP-1 altamente secretado en sobrenadante de líneas celulares
 - expresión en LMA monocitoide
 - mayor riesgo de recaída extramedular
 - 25 pacientes LMA: 12 CCR2+
 - Rol desconocido

Eje MCP-1/CCR2

- **MCP-1 (CCL2):** citoquina quimiotáctica
 - 76 aa, 13 kDa
 - quimiotaxis y migración transendotelial de monocitos
 - osteoblastos, células estromales, endotelio, monocitos, fibroblastos, musculo liso
- **CCR2:** dos isoformas con similar función
 - monocitos, linfocitos T y B y células dendríticas
- **Interacción MCP-1/CCR2** activa vías intracelulares relacionadas con:
 - sobrevivencia, adhesión, migración direccional, proliferación

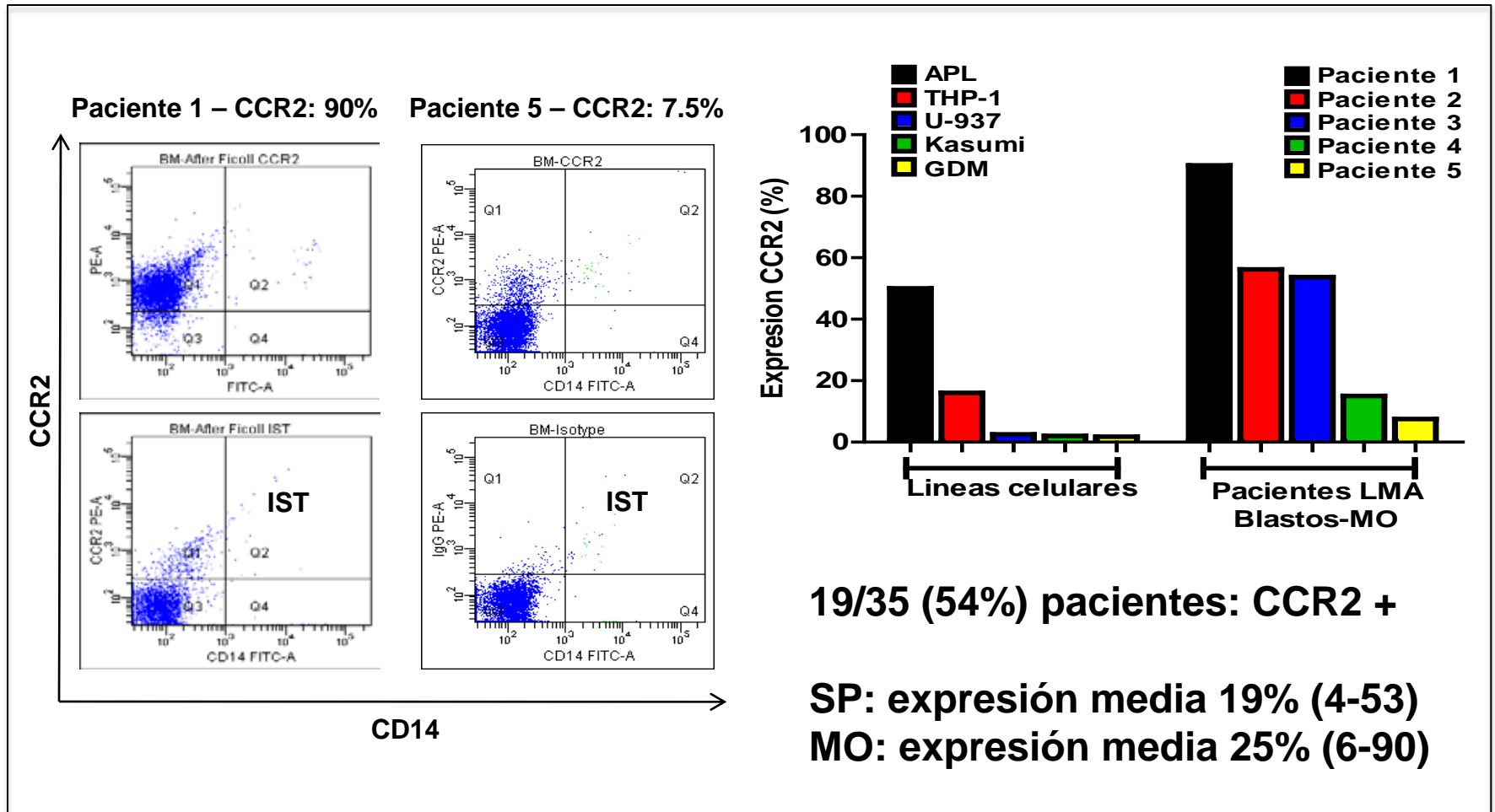
Hipótesis

- Resistencia de LMA contra quimioterapia esta relacionada a una interacción aberrante leucemia-nicho.
- Eje MCP-1/CCR2 regula en parte la interacción leucemia-nicho

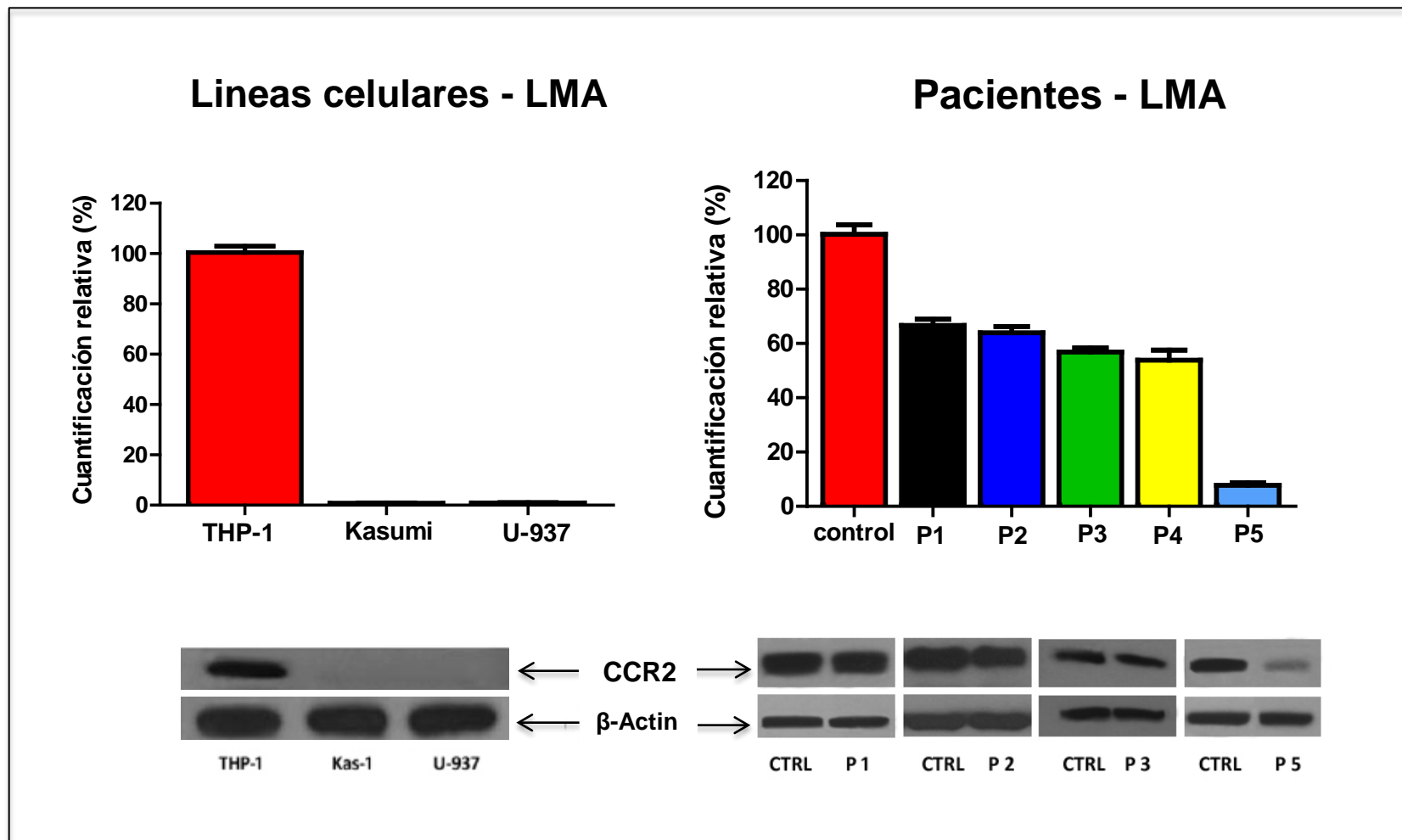
Objetivos

- **General:**
 - determinar rol in vitro del eje MCP-1/CCR2 en la biología de la LMA
- **Específicos:**
 - medir expresión de MCP-1/CCR2 en LMA primaria y líneas celulares
 - Cuantificar rol del eje en tráfico celular y proliferación
 - Determinar efecto en apoptosis y protección contra quimioterapia

Expresión de MCP-1/CCR2 en células primarias y líneas celulares: citometría de flujo

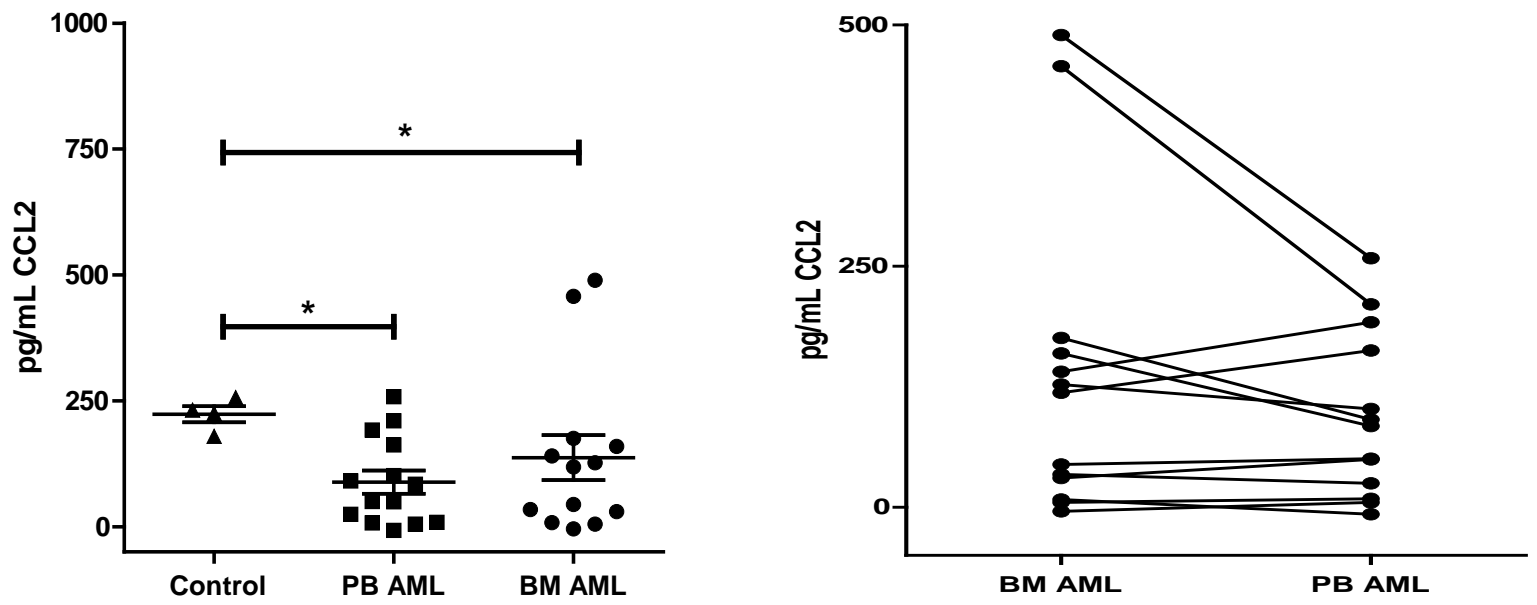


Expresión de MCP-1/CCR2 en células primarias y líneas celulares: WB y qPCR

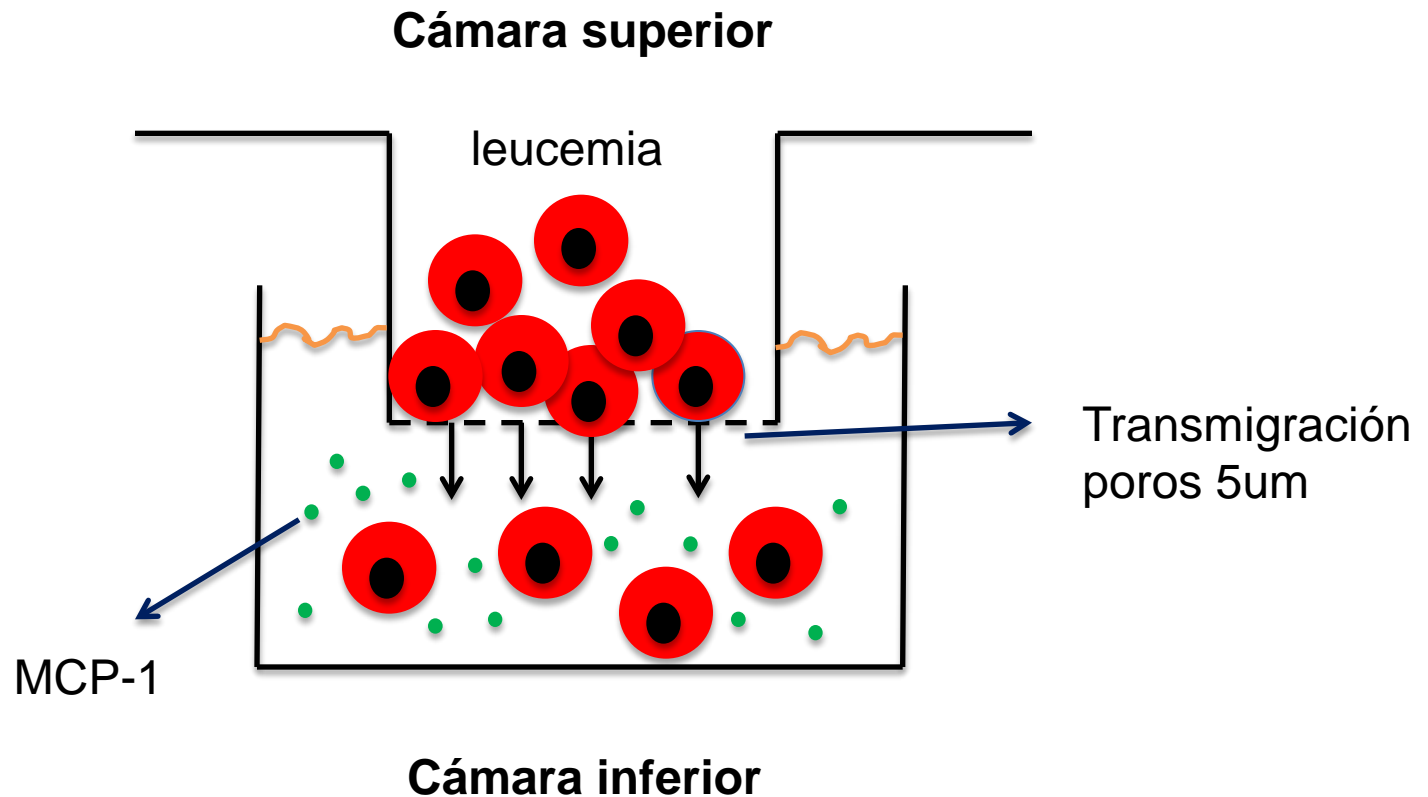


Expresión de MCP-1/CCR2 en células primarias y líneas celulares: MCP-1

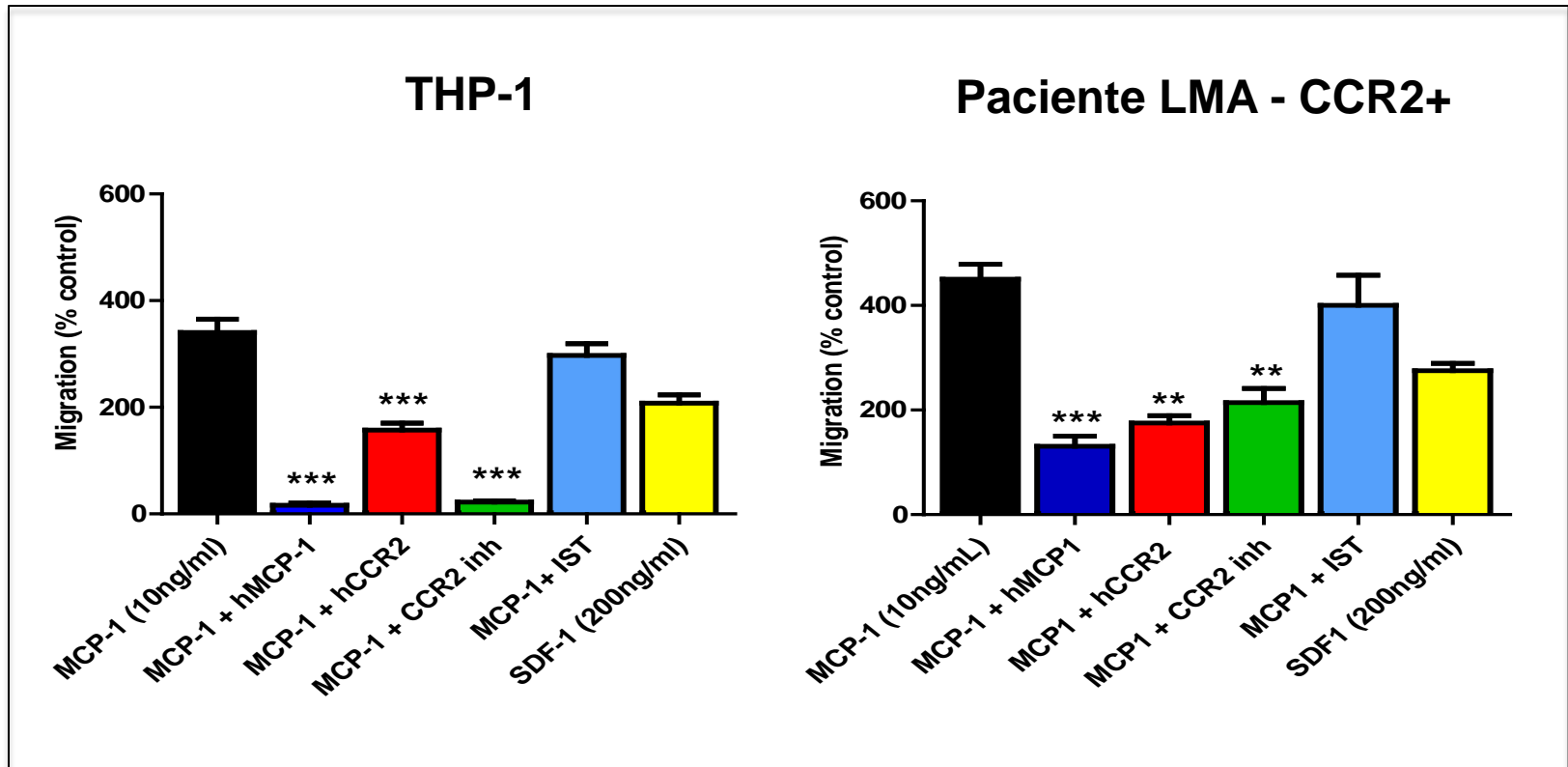
Quantificación de MCP-1 en muestras de suero de pacientes con LMA



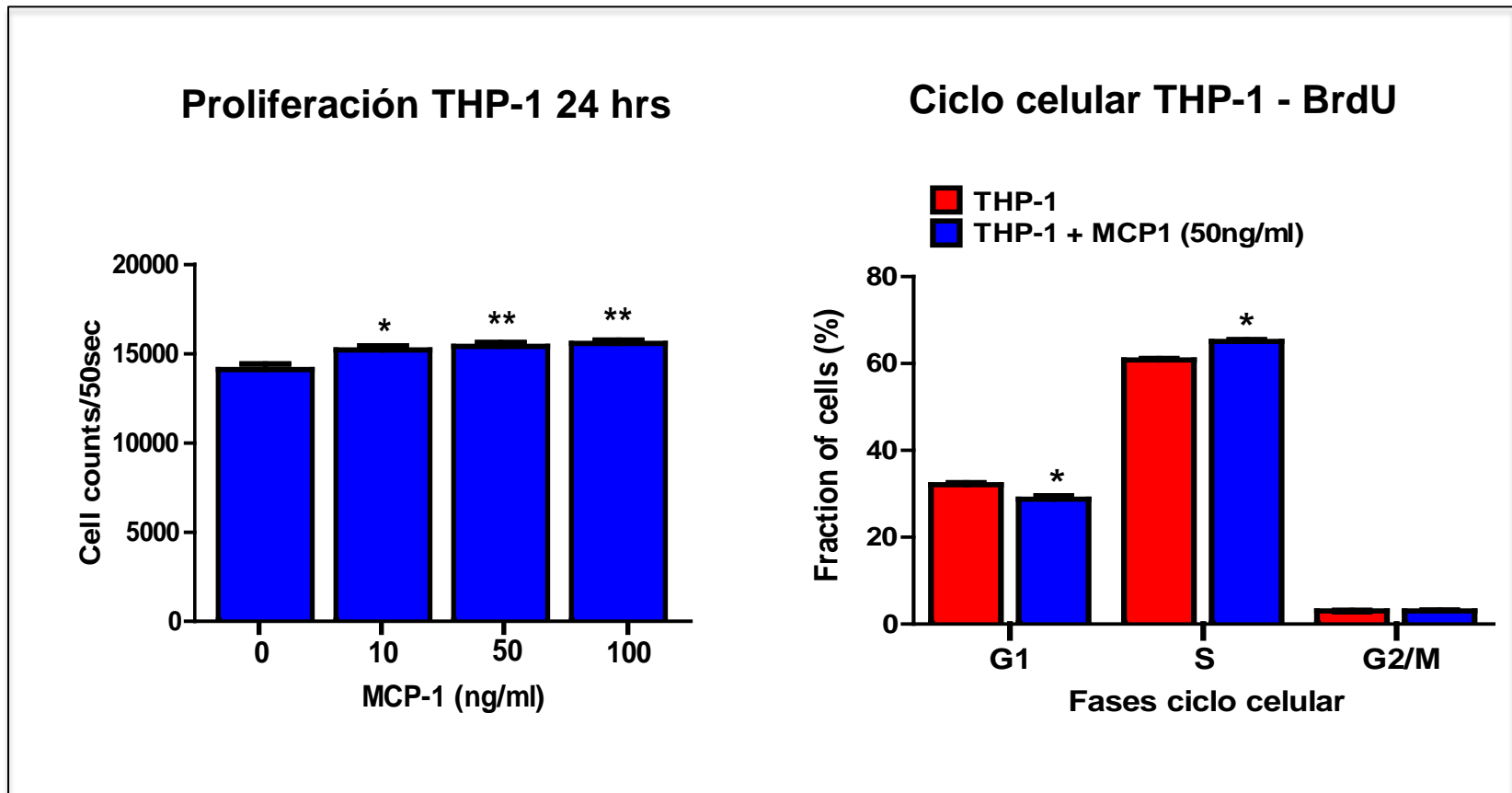
Rol del MCP-1/CCR2 en trans migración: aumento significativo dosis-dependiente



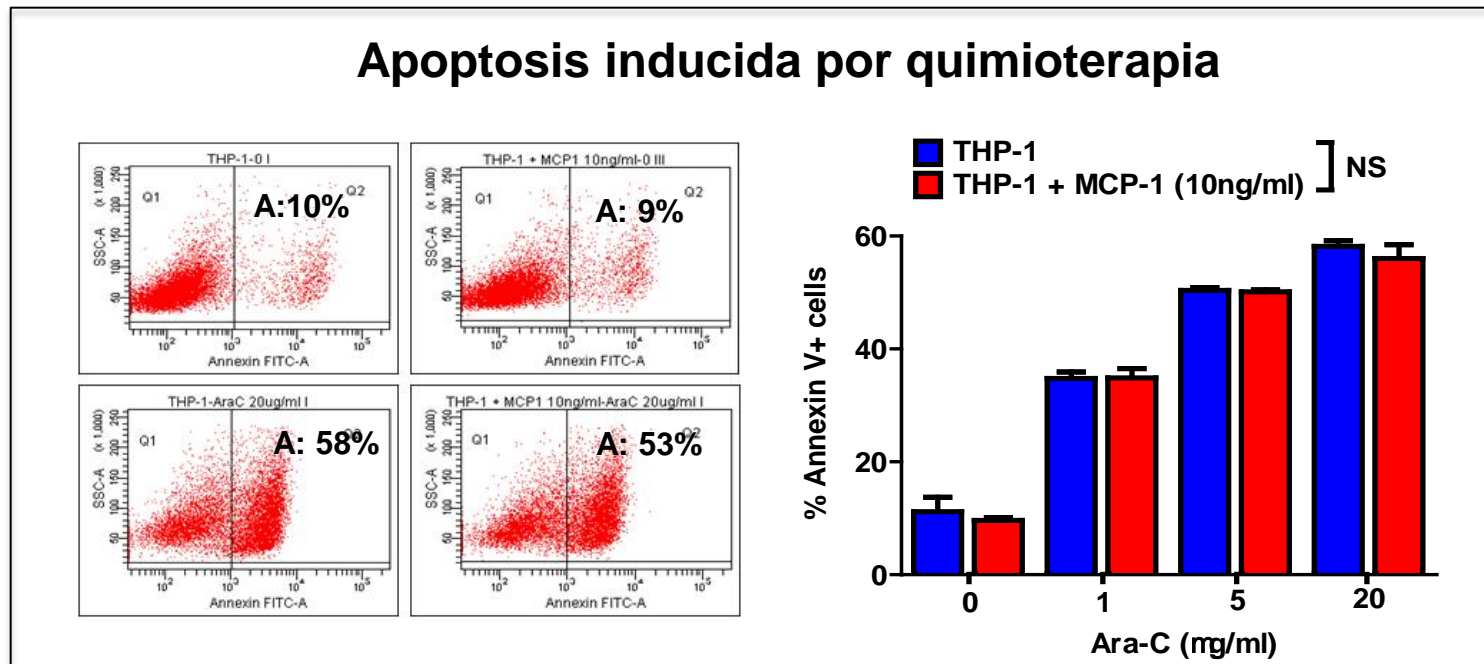
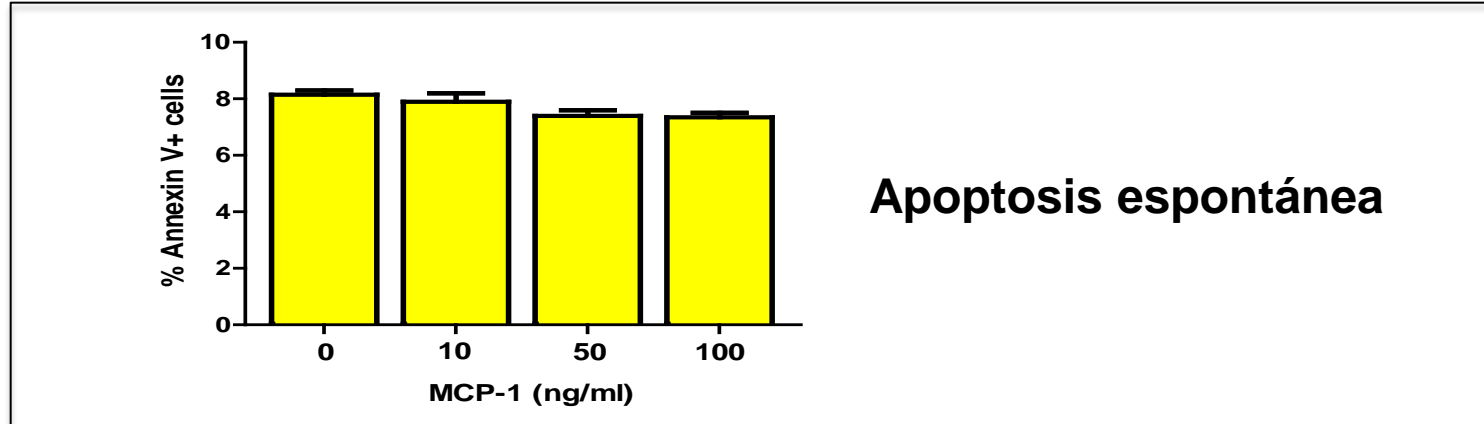
Rol del MCP-1/CCR2 en trans migración: aumento significativo dosis-dependiente



Impacto en proliferación y ciclo celular: discreto aumento en proliferación y fase S



Efecto en apoptosis espontánea e inducida por quimioterapia: ausencia de efecto protector



Conclusiones

- MCP-1/CCR2 está expresado en la mayoría de los pacientes analizados
 - Correlación citometría, WB y qPCR
 - MCP-1: pacientes LMA < controles → significado incierto
- No se observó un efecto protector contra quimioterapia
- MCP-1/CCR2 está involucrado principalmente en tráfico celular y proliferación
- Existe un rol en migración de blastos necesario explorar

Agradecimientos

- Patricia Macanás
- Leonardo Navarrete
- Tomas Quezada
- Richard Broekhuizen
- Andrea Leisewitz
- Bruno Nervi
- **Laboratorio citometría**
 - M. Galleguillos
 - M. Ocqueteau
 - Isabel Rodriguez
- **Hospital Gustavo Fricke**
 - Christine Rojas
 - Carlos Merino
- **Hospital San Juan de Dios**
 - Carmen Gloria Vergara
 - Sergio Portiño