

Rol del eje MCP1/CCR2 en la biología de la Leucemia Mieloide Aguda

Ramirez P1*, Macanas-Pirard P1, Navarrete LP1, Quezada T2, Broekhuizen R1, Nervi B1, Keating A3.

1. Departamento de Hematología Oncología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica. 2. Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. 3. Division of Hematology, University of Toronto

Introducción: El principal mecanismo de resistencia en leucemia mieloide aguda (LMA) es la interacción entre célula leucémica y nicho. Entre las ejes involucradas en este fenómeno se encuentran CXCR4/SDF-1 y VLA4/VCAM1. Menos conocido es el eje MCP-1/CCR2, que normalmente regula el tráfico de monocitos a sitios de inflamación y en cáncer sólido se ha relacionado con sobrevida tumoral.

Metodología: La expresión de CCR2 en LMA primaria y líneas celulares fue cuantificada por citometría de flujo (CMF), PCR tiempo real y western. La producción de MCP-1 en pacientes fue cuantificada por ELISA. El eje MCP-1/CCR2 fue explorado mediante quimiotaxis, ciclo celular y proliferación de células leucémicas. La quimiotaxis por trans migración fue cuantificada en un sistema de transmembrana con diferentes condiciones de bloqueo y estimulación. El ciclo celular y proliferación fue analizado mediante BrDU por CMF bajo estimulación del eje. Se realizaron estudios de quimiosensibilidad en células THP-1 tratadas con quimioterapia y MCP-1 y se midió apoptosis mediante CMF.

Resultados: 15/27 pacientes con LMA (55%) y líneas celulares expresaron CCR2 por CMF y western. PCR en muestras de pacientes y línea celular THP-1 confirmó la presencia de mRNA. Por ELISA se detectó una cantidad estadísticamente menor de MCP-1 en pacientes con LMA vs controles normales. Se detectó una menor concentración de MCP-1 en sangre periférica vs médula ósea en pacientes con LMA. La línea celular THP-1 demostró una trans migración significativa dosis-dependiente de MCP-1 que fue revertida con inhibidor sintético de CCR2 y anticuerpos monoclonales contra MCP-1 y CCR2. Hubo un aumento leve en proliferación con MCP-1 lo que se asoció a un discreto incremento en la proporción celular en fase S y disminución en fase G1. Estudios de quimiosensibilidad no demostraron efecto protector de MCP-1.

Conclusión: MCP-1/CCR2 se encuentra sobreexpresado en la mayoría de los pacientes con LMA analizados. Tiene un rol en migración y proliferación mediante cambios en el ciclo celular. No se logró demostrar un efecto protector a quimioterapia. Es posible que el bloqueo de CCR2 in vivo altere la relación LMA-nicho y se logre incrementar la sensibilidad a quimioterapia, lo cual se encuentra actualmente en estudio.

Financiamiento: Proyecto Fondecyt #1110319