



Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019
Título: LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC): ESTUDIO DEL ROL DE LA AUTOFAGIA EN LA RESISTENCIA DE CÉLULAS ERITROLEUCÉMICAS A LA QUIMIOTERAPIA.

Director: CARMINATI, SERGIO ANDRÉS
Codirector: FADER KAISER, CLAUDIO MARCELO
Área: MEDICINA-HEMATOLOGIA

Resumen de Proyecto:

Alteraciones en un proceso normal de diferenciación y maduración, como es la hematopoyesis, pueden conducir a situaciones de sobreproducción de células hematopoyéticas, como las leucemias. La autofagia, es considerada como un mecanismo por el cual macromoléculas citosólicas e incluso organelas enteras, son secuestradas en estructuras membranosas que son transportadas a los lisosomas para su degradación. La autofagia ha sido asociada a la diferenciación de algunos tipos celulares, como los reticulocitos, ya que es necesario el remodelamiento y la eliminación de ciertas estructuras internas. Además, las células leucémicas poseen altos niveles de autofagia basal, lo que le permite sobrevivir en condiciones adversas e incluso generar resistencia a las drogas quimioterápicas. Resultados recientes, han demostrado que la estimulación de los mecanismos de maduración eritroide, por un compuesto natural como es la hemina, es capaz de estimular tanto la síntesis de hemoglobina, como así también la expresión de proteínas autofágicas, induciendo la autofagia en células K562 (línea celular eritroleucémica). La proteína LRP1, es un receptor transmembrana asociado principalmente con ligandos extracelulares. Su estímulo desencadena la endocitosis dependiente de clatrina, estando implicado en diferentes procesos celulares. Se ha demostrado que LRP1 es responsable de la eliminación del complejo hemina-hemopexina. Los niveles de LRP1 varía en los distintos tipos celulares, siendo prácticamente indetectables en el glóbulo rojo maduro, a diferencia de sus progenitores más inmaduros o incluso en células leucémicas. Nuestros resultados muestran que la incubación de eritroblastos leucémicos (células k562) en presencia de hemina o resveratrol (inductor farmacológico de la autofagia) producen un marcado aumento de los niveles de expresión de la proteína LRP1. Esto nos estaría sugiriendo fuertemente que LRP1 podría estar involucrado en la estimulación de la autofagia, por hemina, en células eritroleucémicas. Nuestro proyecto, busca establecer los mecanismos celulares y moleculares de la vía autofágica mediada por LRP1 que participan durante el proceso de maduración eritroide y la sobrevida de células leucémicas.

Palabras Claves : 1- AUTOFAGIA 2- LRP1 3- LEUCEMIA



Título (Inglés): CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML): STUDY OF THE AUTOPHAGY ROLE IN THE ERYTHROLEUCEIC CELLS CHEMOTHERAPY RESISTANCE

Resumen de Proyecto (inglés):

Alterations in a normal process of differentiation and maturation, such as hematopoiesis, can lead to situations of overproduction of hematopoietic cells, such as leukemia. Autophagy is considered as a mechanism by which macromolecules and even whole organelles are sequestered in membranous structures which can fuse to lysosomes for degradation. Autophagy has been associated with the differentiation of some cell types, such as reticulocytes, which requires the remodeling and elimination of certain internal structures. In addition, leukemic cells are associated with high levels of autophagy, which allow them to survive in adverse conditions and even generate resistance to chemotherapeutic drugs. New results have shown that the stimulation of the mechanisms of maturation, by a natural compound such as hemin, is able to express both the synthesis of hemoglobin, as well as the expression of autophagic proteins, inducing autophagy in K562 cells (erythroleukemic cell line) . The LRP1 protein is a transmembrane receptor associated with extracellular ligands, which is involved in different cellular processes. It has been shown that LRP1 is responsible for the elimination of the heme-hemopexin complex. The levels of LRP1 differ in the different cell types, being undetectable in the mature blood cell network, unlike their immature progenitors or even in the leukemic cells. Our results show that incubation of leukemic erythroblasts (k562 cells) in the presence of hemin or resveratrol (pharmacological inducer of autophagy) produces a marked increase in the expression levels of LRP1 protein. This means that it could be involved in the estimation of autophagy, by hemin, in erythroleukemic cells. Our project aims to establish the cellular and molecular mechanisms of the autophagic pathway, mediated by LRP1, that participate during the process of erythroid maturation and the survival of leukemic cells.

Palabras Claves : 1- AUTOPHAGY 2- LRP1 3- LEUKEMIA



EQUIPO DE TRABAJO

CARMINATI, SERGIO ANDRÉS

sacarminati@gmail.com	Director
FACULTAD DE ODONTOLOGIA	

FADER KAISER, CLAUDIO MARCELO

cfader31@gmail.com	Codirector
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

VIEYRA, CYNTHIA ELIZABETH

cynvieyra@hotmail.com	Becario
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

GROSSO, RUBEN ADRIAN

grossoruben88@gmail.com	Becario
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar .

Se ha aportado el día 18/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021