

EVALUACION PRECLINICA DEL EFECTO DE DESMOPRESINA SOBRE EL INFILTRADO LINFOCITARIO Y LA FORMACION DEL NICHOPRE-METASTASICO PULMONAR EN CANCER COLORRECTAL

Natasha Tatiana Sobol^{1;2;3}, Luisina María Solernó^{1;2;3}, Candela Llavona^{1;3}, María Florencia Gottardo^{1;2;3}, Valeria Inés Segatori^{1;2;3}, Daniel Fernando Alonso^{1;2;3}, Juan Garona^{1;2;3}

Centro de Oncología Molecular y Traslacional

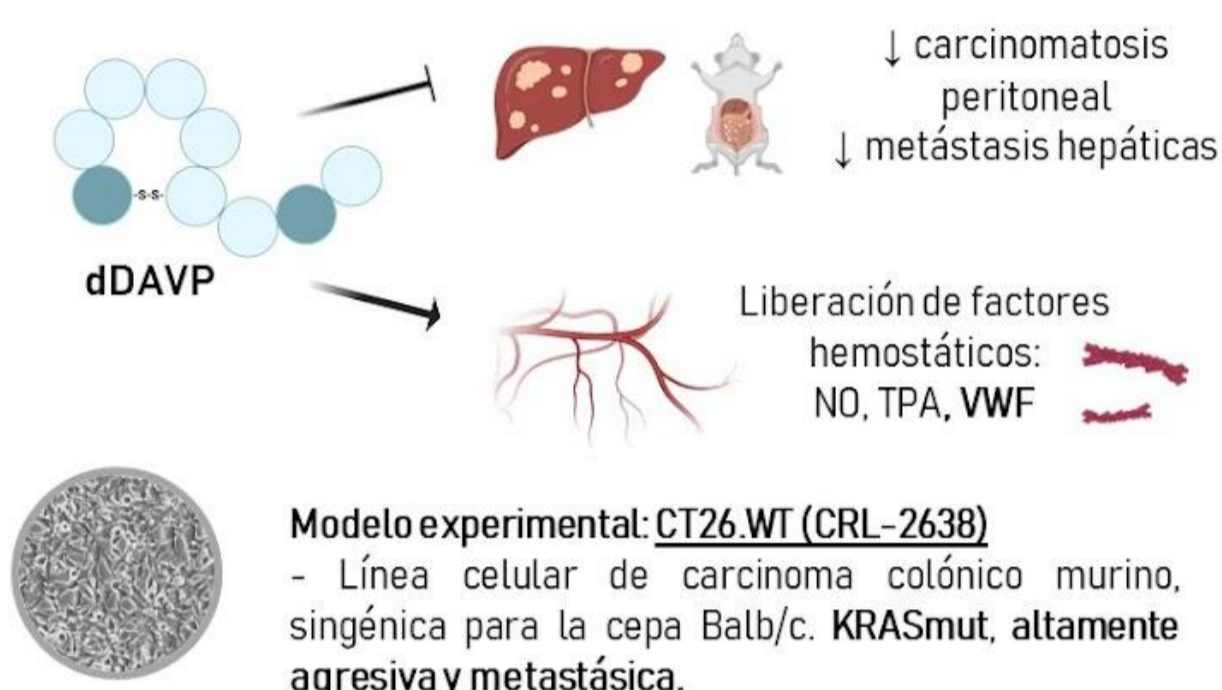
¹Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Universidad Nacional de Quilmes, ²CONICET, ³Centro de Medicina Traslacional (Unidad 6), Hospital de Alta Complejidad "El Cruce"

Universidad Nacional de Quilmes

Introducción:

- En el cáncer colorrectal (CCR) la diseminación de células tumorales a hígado y pulmón es una de las principales causas de mortalidad.
- La desmopresina (dDAVP), un agente hemostático reposicionado en oncología, ha demostrado efectos antimetastásicos en modelos experimentales agresivos de CCR.

Objetivo general: Explorar a nivel preclínico el impacto del tratamiento con dDAVP sobre la formación del nicho pre-metastásico y la modulación del infiltrado linfocitario en pulmón, el segundo sitio más común de diseminación en CCR.



Caracterización de la cinética de establecimiento de metástasis pulmonares en un modelo murino singénico

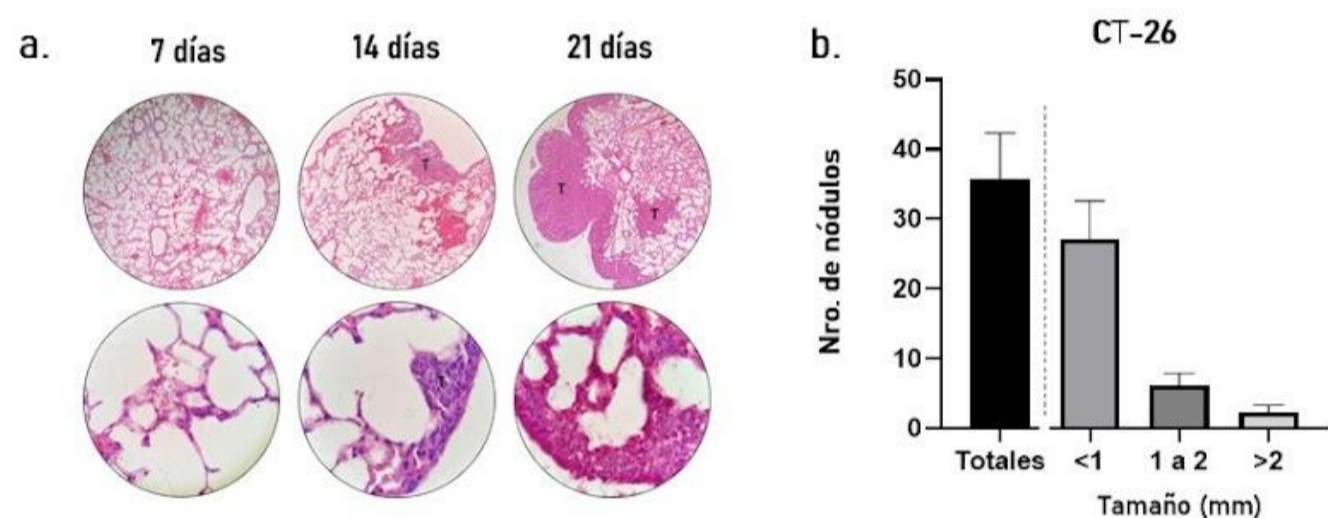


Figura 1 Cinética de colonización pulmonar a 7, 14 y 21 días en modelo de metástasis experimental tras la inoculación de 1×10^6 células murinas CT-26 en ratones Balb/c. a. Microscopías H&E representativas de los pulmones de cada grupo a los 3 días evaluados. A partir de día 7 se observa edema vascular y establecimiento de microresiduos de células atípicas. A día 14 y 21 se visualizan nódulos metastásicos junto con alteración del parénquima pulmonar. [T]: tejido transformado. Aumento 100X (arriba) y 1000X (abajo). b. Cuantificación de nódulos pulmonares superficiales a día 21. Datos expresados como promedio \pm SEM.

Estudio del efecto de factores secretados por células de CCR sobre la formación de metástasis pulmonares

dDAVP revierte por completo el impacto pro-tumoral del medio condicionado por células de CCR

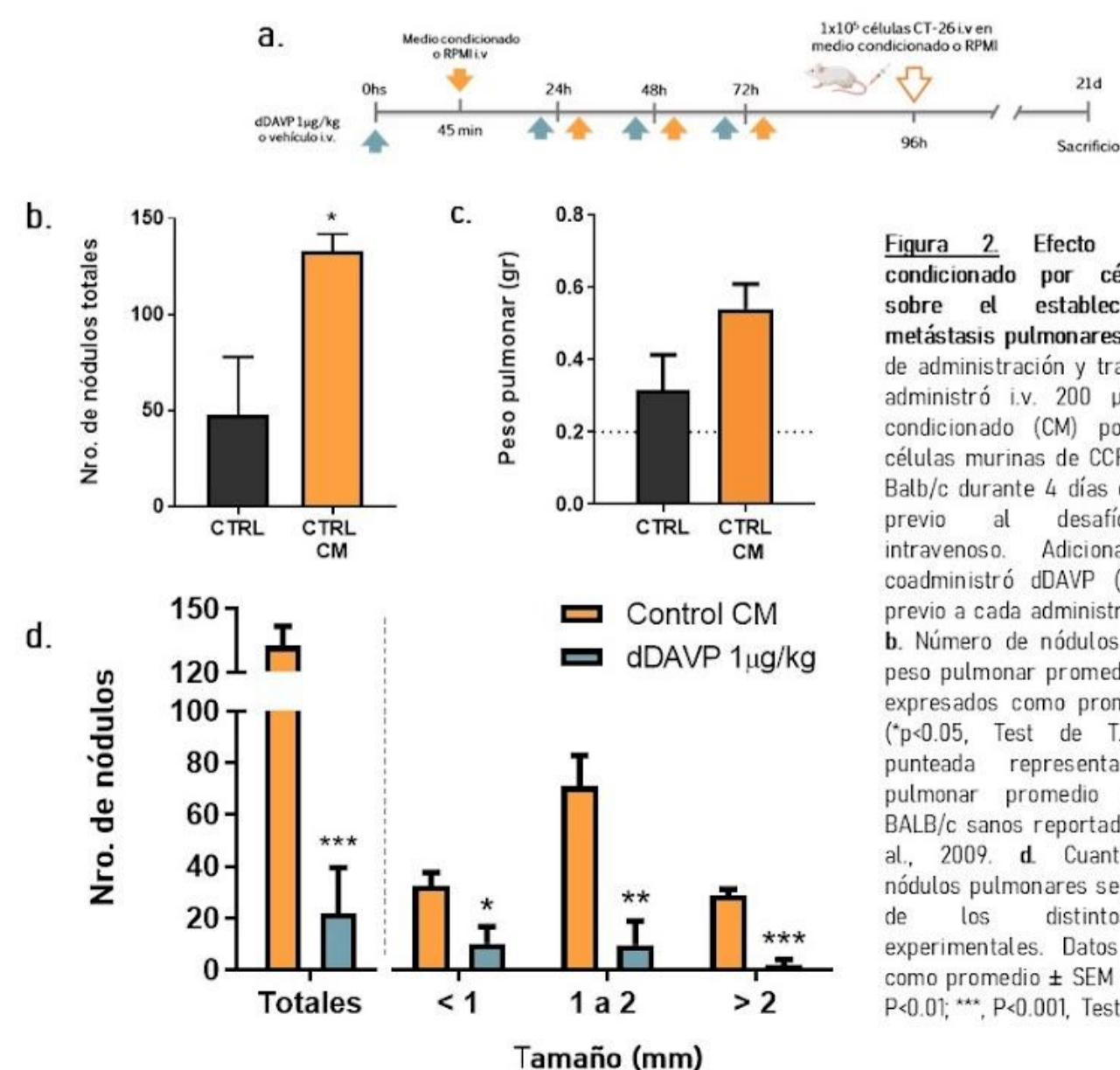


Figura 2 Efecto del medio condicionado por células CT-26 sobre el establecimiento de metástasis pulmonares. a. Esquema de administración y tratamiento. Se administró i.v. 200 μ l de medio condicionado (CM) por 24hs por células murinas de CCR a ratones Balb/c durante 4 días consecutivos, previo al desafío tumoral intravenoso. Adicionalmente se coadministró dDAVP (1 μ g/kg i.v.) previo a cada administración de CM. b. Número de nódulos totales y c. peso pulmonar promedio (gr) Datos expresados como promedio \pm SEM (* $p < 0.05$, Test de T.). La línea punteada representa el peso pulmonar promedio de ratones BALB/c sanos reportado por Han et al., 2009. d. Cuantificación de nódulos pulmonares según diámetro de los distintos grupos experimentales. Datos expresados como promedio \pm SEM (*, $p < 0.05$, **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$, Test de T.).

Estudio del efecto de dDAVP sobre el reclutamiento de poblaciones linfocitarias durante etapas tempranas de la colonización metastásica en ratones inmunocompetentes

La administración de dDAVP provoca un aumento significativo en la población de células CD8+ infiltrantes en pulmón

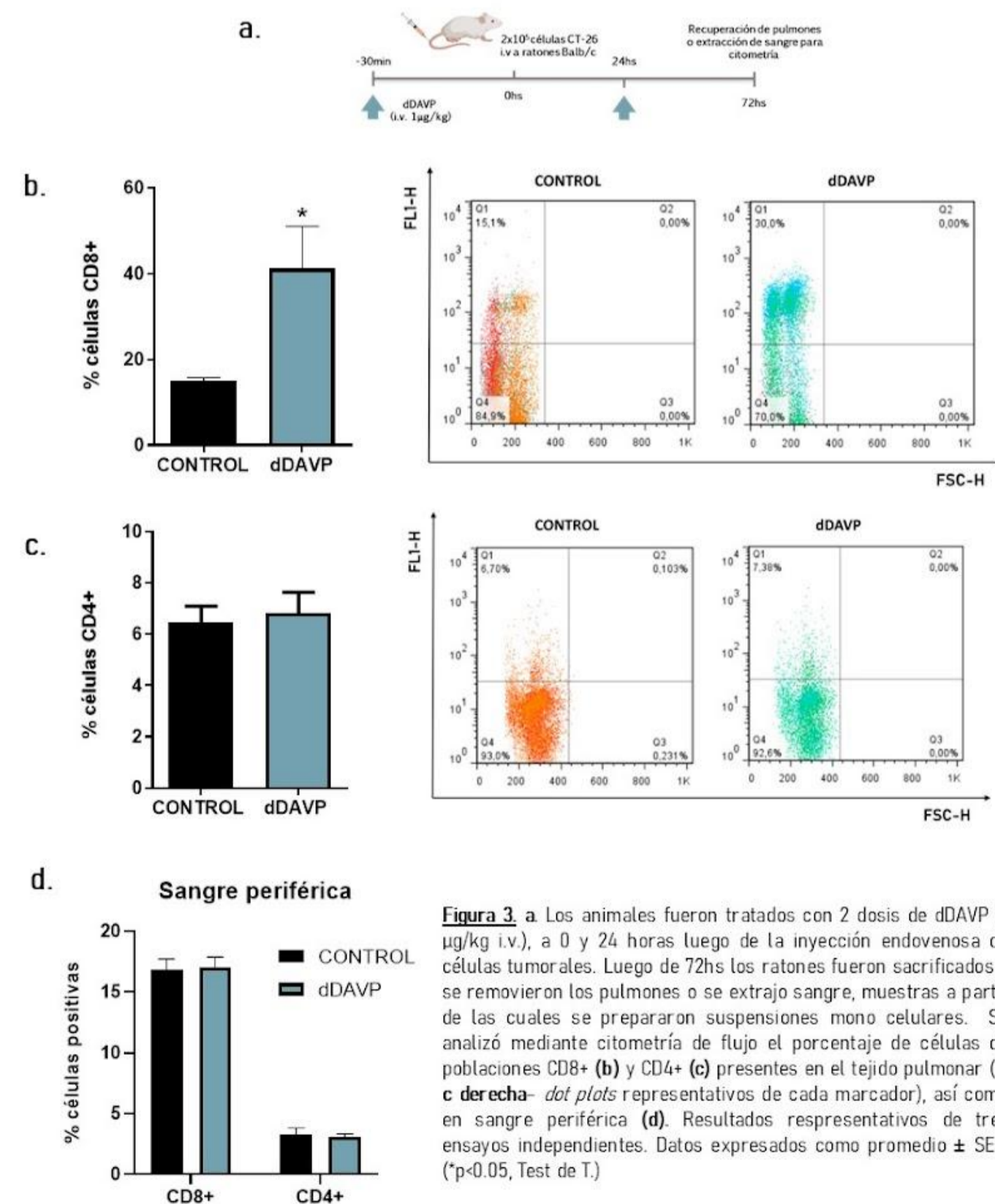


Figura 3 a. Los animales fueron tratados con 2 dosis de dDAVP (1 μ g/kg i.v.), a 0 y 24 horas luego de la inyección endovenosa de células tumorales. Luego de 72hs los ratones fueron sacrificados y se removieron los pulmones o se extrajo sangre, muestras a partir de las cuales se prepararon suspensiones mono celulares. Se analizó mediante citometría de flujo el porcentaje de células de poblaciones CD8+ (b) y CD4+ (c) presentes en el tejido pulmonar (b, c derecha- dot plots representativos de cada marcador), así como en sangre periférica (d). Resultados representativos de tres ensayos independientes. Datos expresados como promedio \pm SEM (* $p < 0.05$, Test de T.).

Conclusión: En función de los resultados preliminares obtenidos en el presente trabajo, en conjunto con su efecto citostático directo, la actividad antimetastásica de dDAVP parecería estar mediada por múltiples actores del estroma tumoral presentes en el nicho metastásico, como linfocitos infiltrantes y células endoteliales microvasculares.