

ORGANOIDES DE MÉDULA ÓSEA PERSONALIZADOS COMO SISTEMAS DE ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A QUIMIOTERAPÉUTICOS PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA

Amador-Cardoso J^{1,2}, Cacique-Aguirre D³, Carballo-Uicab G³, Perez-Tapia SM³, Pelayo-Camacho R¹, Balandrán-Juárez JC*.

¹Laboratorio de Oncoinmunología y Citómica del Cáncer, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, HGZ No. 5 Instituto Mexicano del Seguro Social; Metepec-Atlixco, Puebla, Mx.

²Programa de Maestría en Ciencias fisiológicas, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Puebla, México.

³UDIBI, Instituto Politécnico Nacional

INTRODUCCIÓN

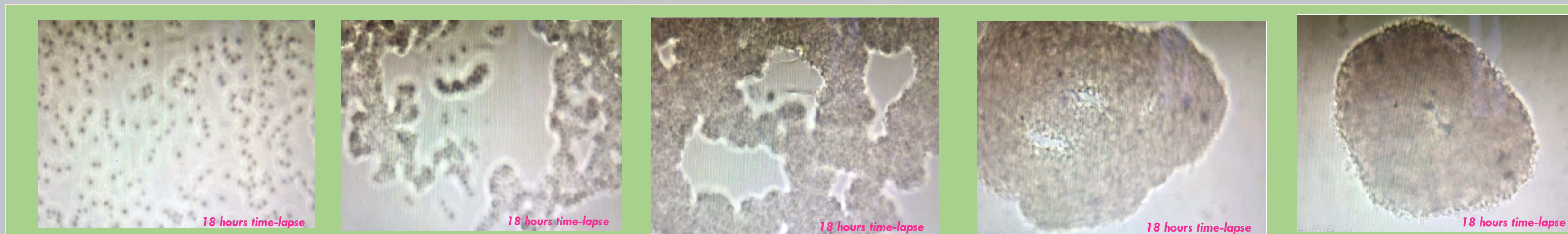
La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la principal causa de mortalidad por enfermedad en niños en todo el mundo, aunque más del 70 % tiene remisión completa, el 30 % tiene recaída y actualmente no existe una herramienta de diagnóstico para identificarlos. Utilizando organoides como sistemas para el estudio de la leucemia infantil, se evaluó la sensibilidad o resistencia de la célula leucémica a los agentes quimioterapéuticos.

OBJETIVO

Desarrollar una plataforma de laboratorio que proporcione información personalizada sobre sensibilidad y resistencia a fármacos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y que contribuya a la optimización de su tratamiento.

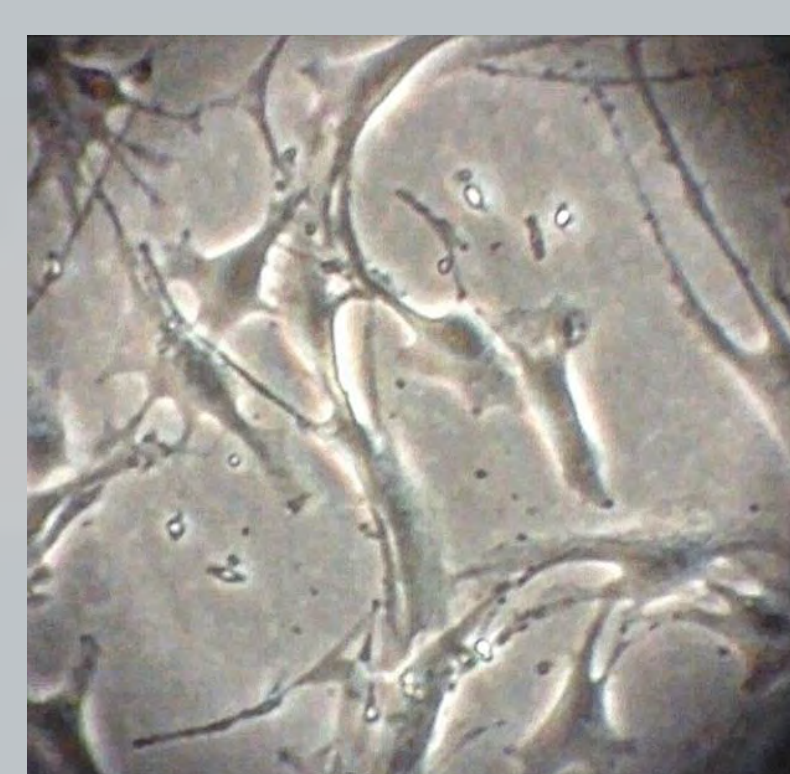
MATERIALES Y MÉTODOS

Construcción de esferoides



Lapso de 18 horas
Juan Carlos Balandrán

Formación de organoides



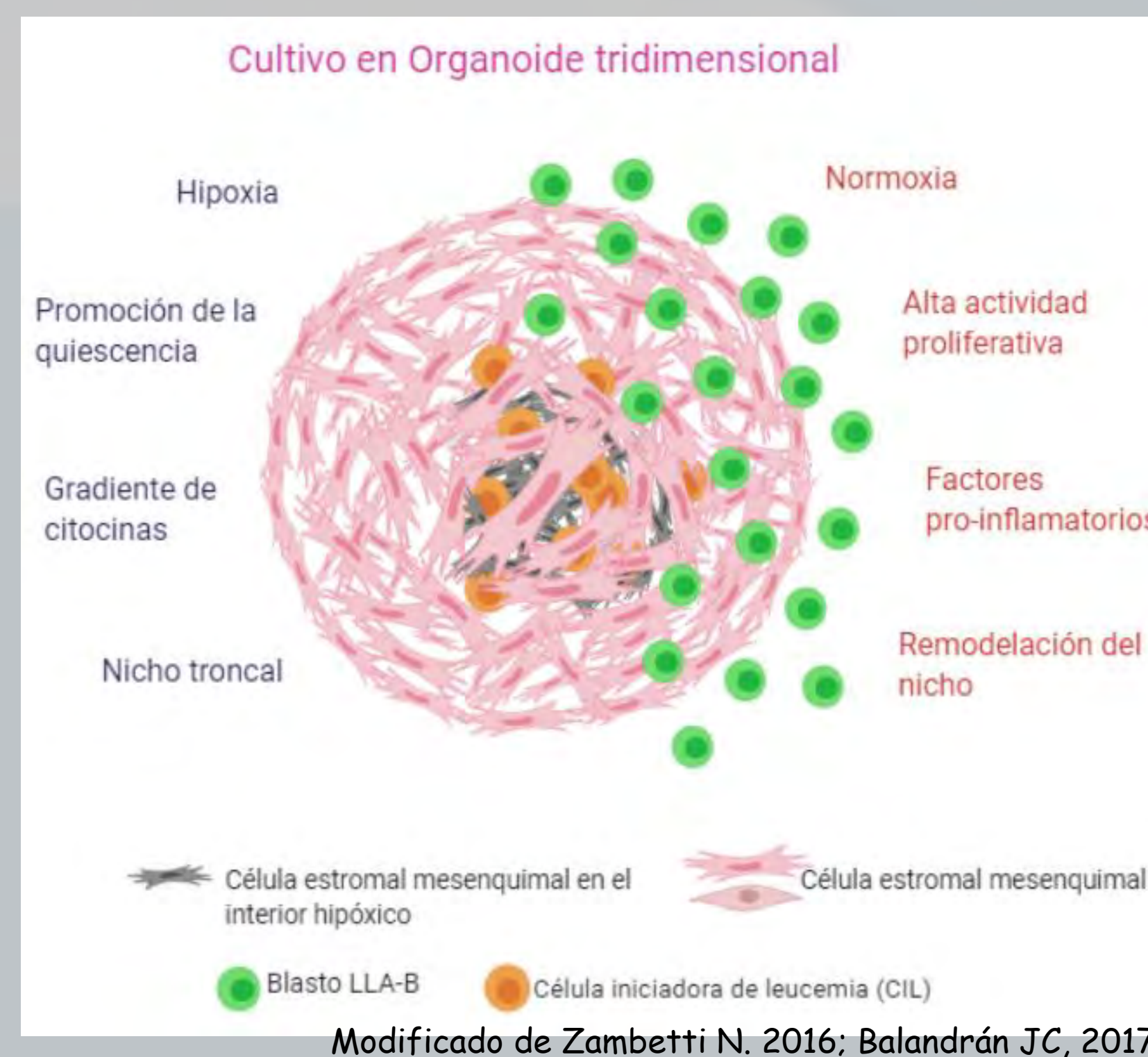
Obtención de células estromales mesenquimales de MO



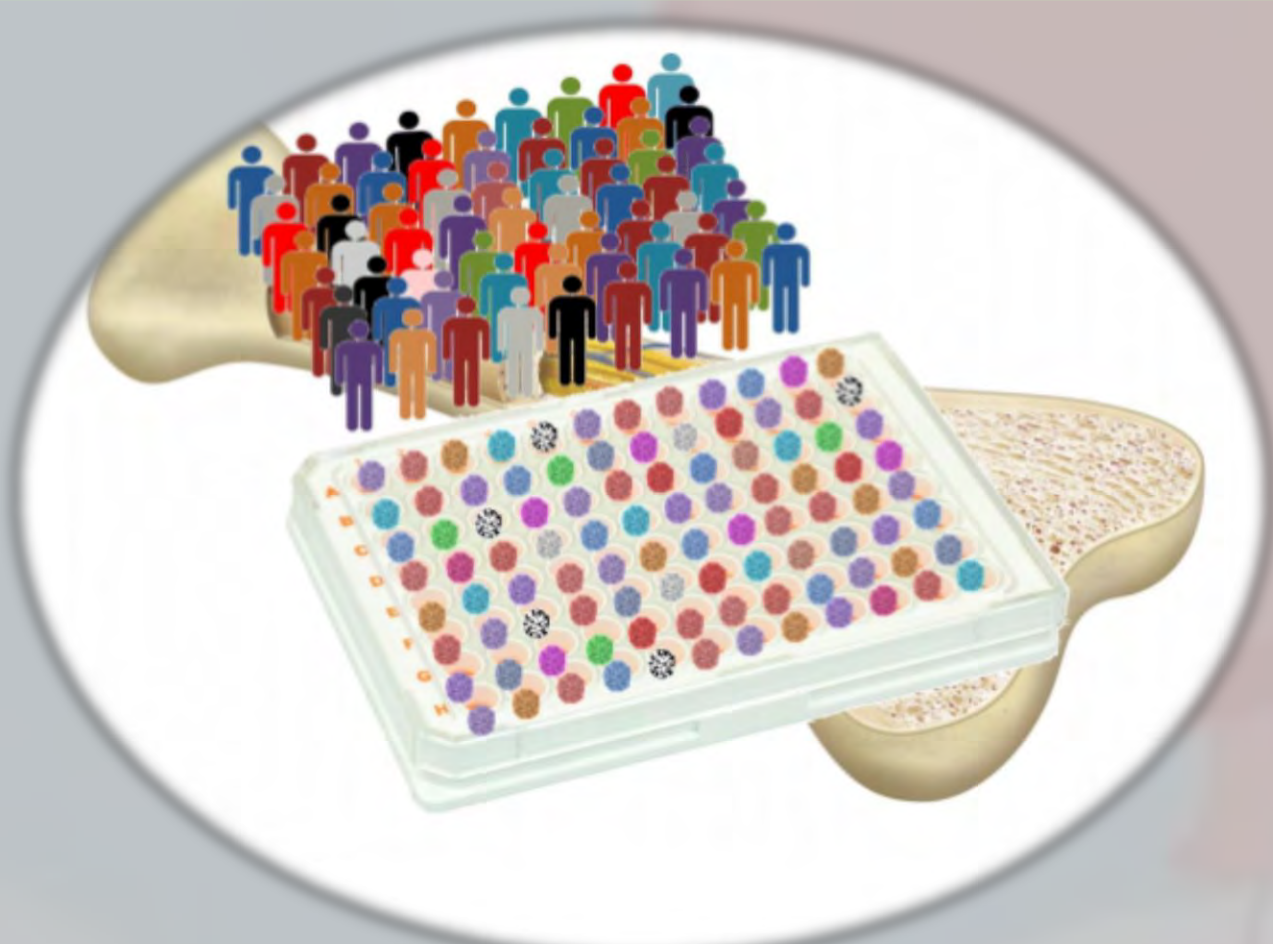
Esferoide



Organoide: esferoide siendo poblado por células mononucleares

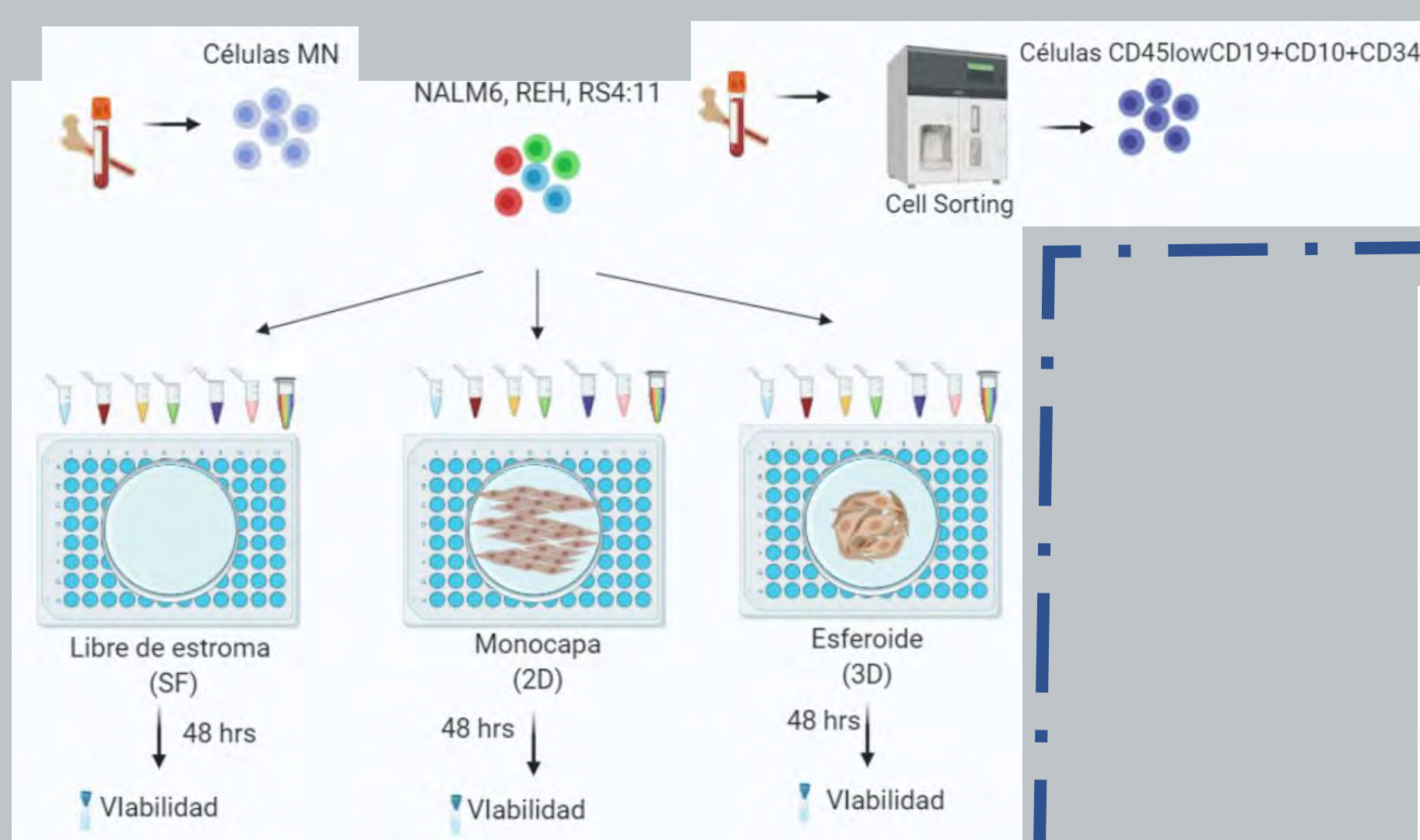


Plataformas tridimensionales para evaluación de sensibilidad/quimiorresistencia

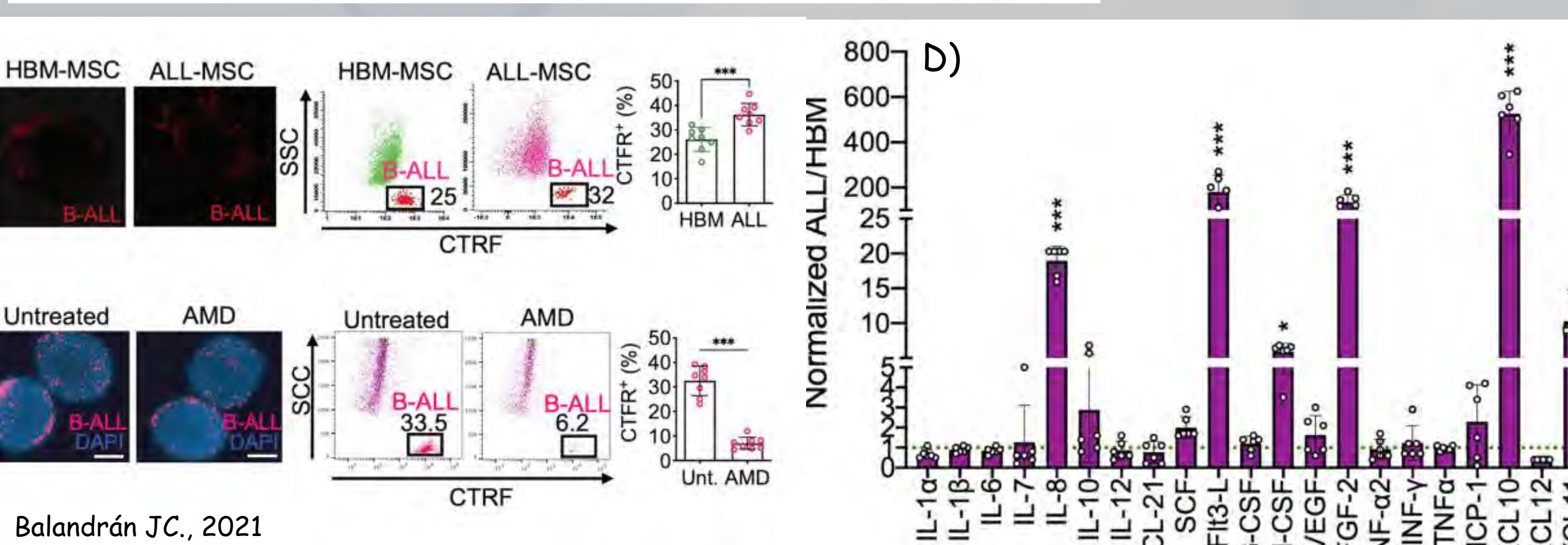
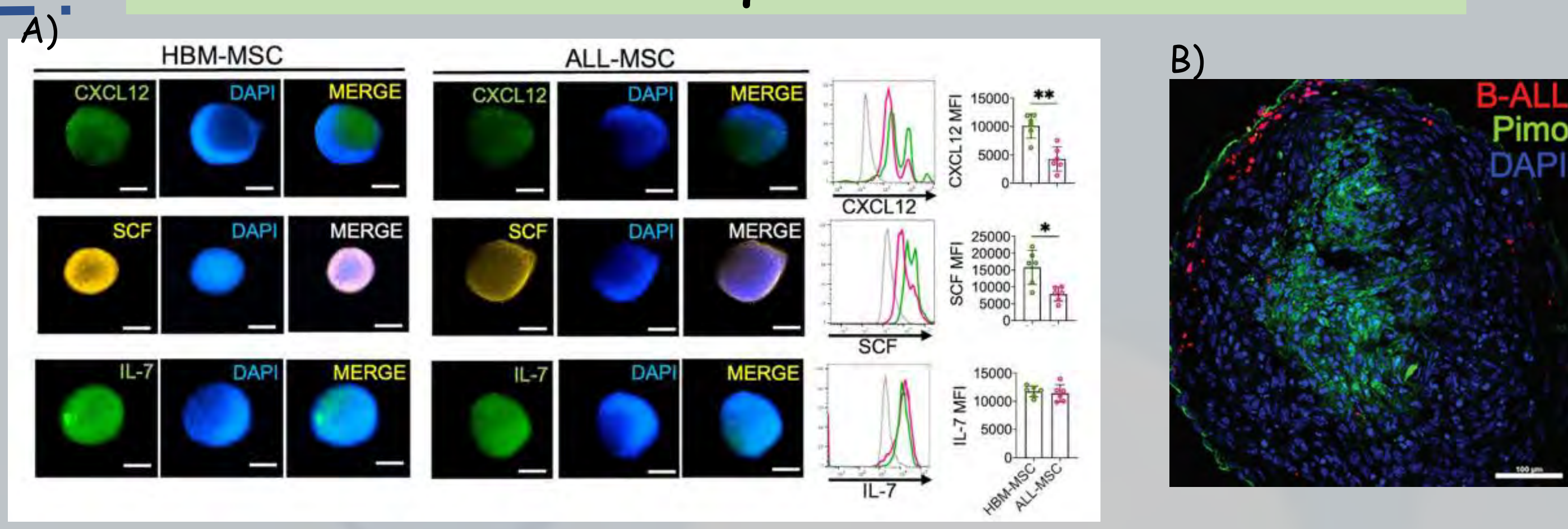


Amador-Cardoso J., 2021

RESULTADOS

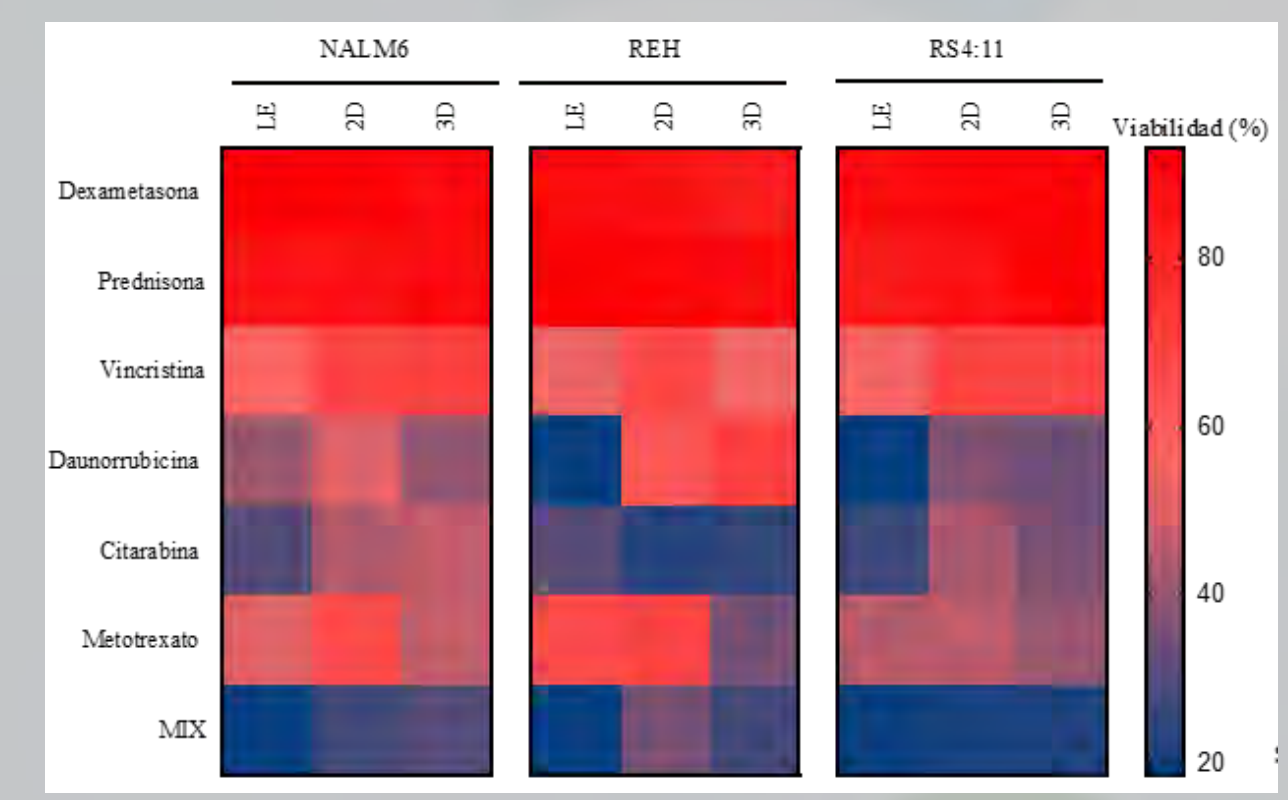


Plataformas tridimensionales para evaluación de sensibilidad/quimiorresistencia



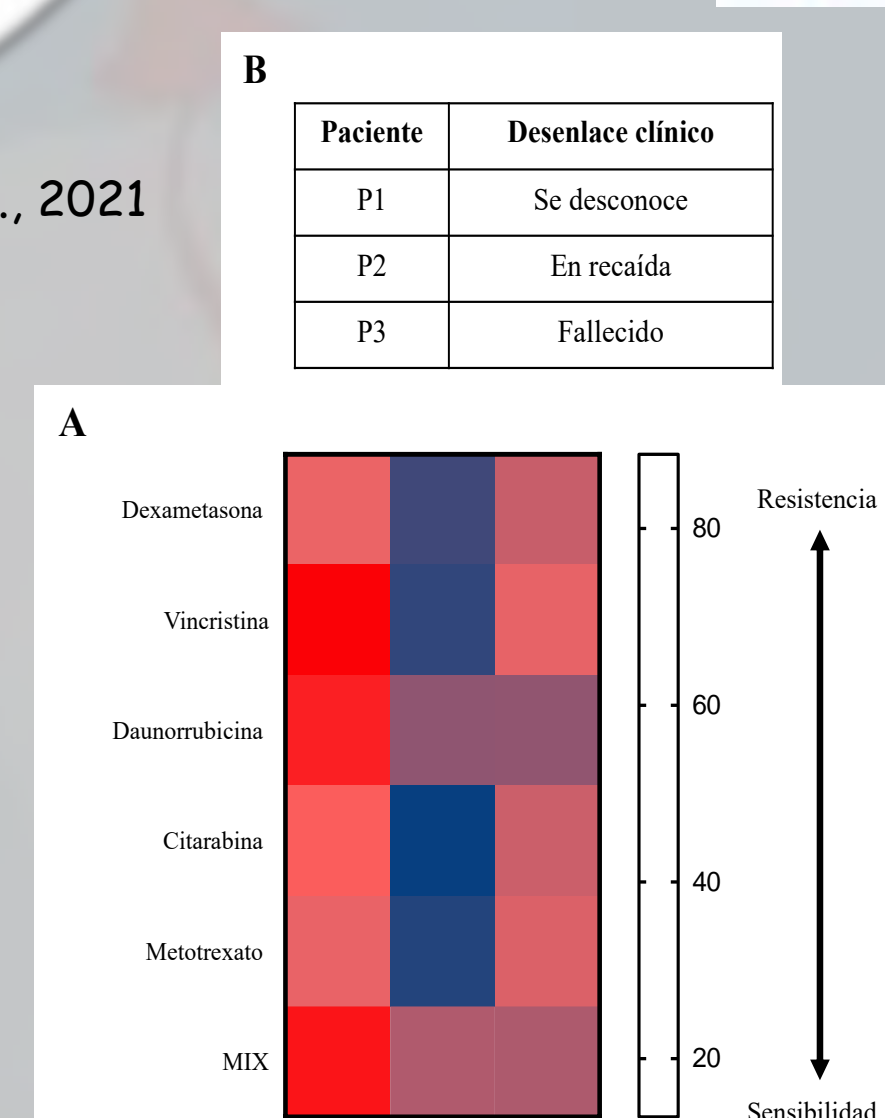
Quimiograma de líneas celulares de LLA-B

Se muestra la sensibilidad (azul) o resistencia (rojo) a fármacos de la terapia estándar para las líneas celulares NALM6, REH y RS4:11 leucemia aguda tratadas en sistemas libre de estroma (LE) o en co-cultivo en monocapa (2D) o esferoides (3D) estromales OP9.



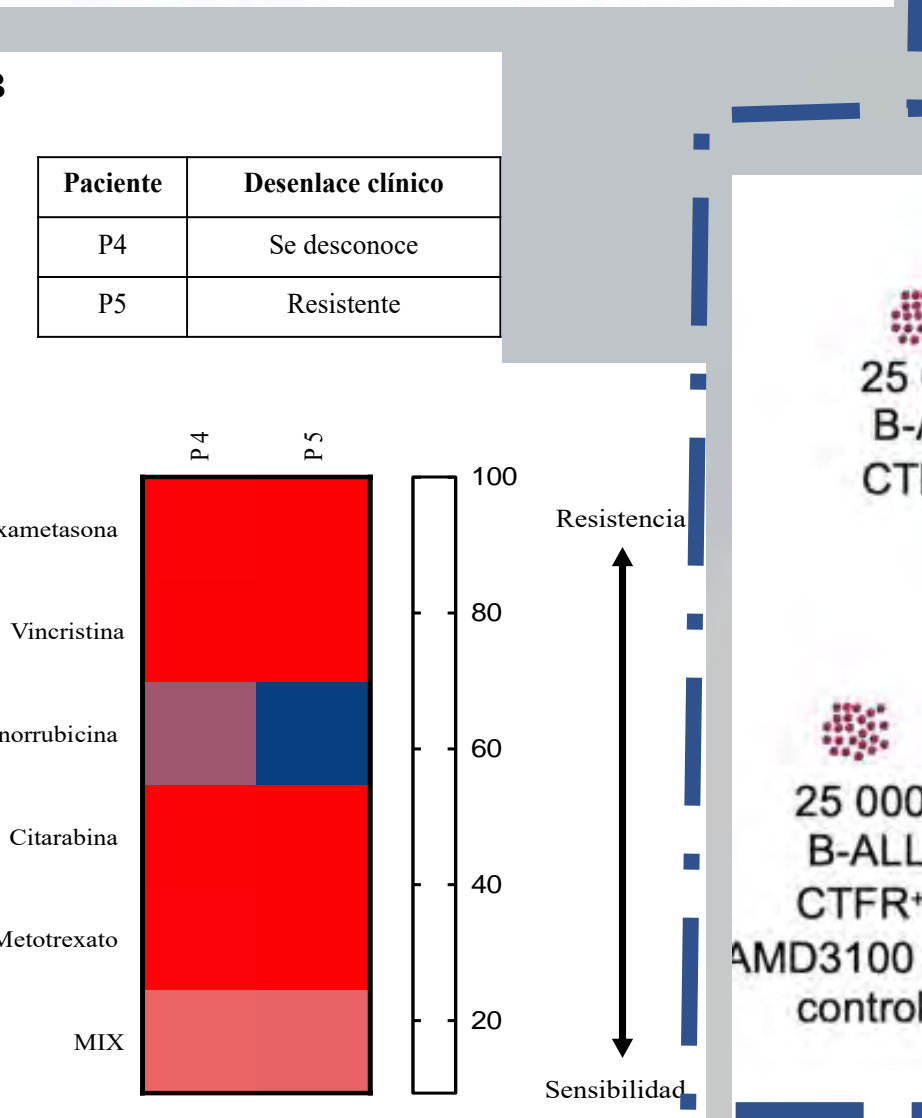
Quimiograma para el tratamiento de LLA con células mononucleares

A) Se muestra la sensibilidad (azul) o resistencia (rojo) a fármacos de la terapia estándar para células mononucleares obtenidas de tres pacientes (P1-3) diagnosticados con leucemia aguda tratadas en sistemas tridimensionales con esferoides estromales. (B) Desenlace clínico de los pacientes.



Quimiograma para el tratamiento con blastos leucémicos

(A) El mapa de calor muestra la sensibilidad (azul) o resistencia (rojo) a fármacos de la terapia estándar para blastos altamente purificados por citometría de flujo de dos pacientes (P4-5) diagnosticados con leucemia aguda tratadas en sistemas tridimensionales con esferoides estromales. (B) Desenlace clínico de los pacientes.



A) CSM de MO de LLA-B forman esferoides 3D dotados de alta producción de CXCL10 y CXCL11. Se evaluaron factores derivados de células CAR (CXCL12, SCF e IL7) mediante inmunotinción y FACS B) La hipoxia se investigó mediante la expresión de HIF-1α y la incorporación de pimonidazol de PDLs. C) Los esferoides estromales mesenquimales soportan células LLA-B leucemogénicas primarias. D) Después de 24 h se evaluaron de sobrenadantes los factores de crecimiento, las citocinas y la producción de quimiocinas de esferoides B-ALL-MSC (3D).

Conclusiones

A partir de organoides reconstruidos con células estromales de médula ósea y células leucémicas desarrollamos una plataforma de laboratorio que brindará información personalizada sobre la sensibilidad y resistencia a fármacos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la cual en un futuro podrá formar parte de las herramientas pronósticas que permita contribuir a la optimización personalizada de su tratamiento.

Evaluación de quimiosensibilidad en organoides por absorbancia

