

SUBPROJECT 8: Investigation of signaling pathways implicated in the interaction between myeloid malignant cell and hematopoietic microenvironment.

Principal Investigator: *Roberto Passeto Falcão*

Abstract

The World Health Organization (WHO) defines four groups of myeloid malignancies: chronic myelodysplastic neoplasms (MPN), myelodysplastic syndromes (MDS), MPN/MDS, and acute myeloid leukemia (AML). MPNs originate from the clonal transformation of hematopoietic stem cells (HSC), and are characterized by exacerbated proliferation of one or more myeloid progenitors. MDS are hematopoietic neoplasms characterized by abnormal proliferation and apoptosis of the HSC, that differ from MPN due to inefficient hematopoiesis, peripheral blood cytopenias and abnormal maturation of hematopoietic cells (dysplasia). AML are characterized by exacerbated proliferation of myeloid blasts in bone marrow, peripheral blood or other tissues, due to defects in HSC leading to abnormal cell differentiation, proliferation and apoptosis. The signaling pathway involved in the interaction between the bone marrow microenvironment and the malignant cells in myeloid neoplasms are not fully elucidated. We hypothesize that the malignant phenotype of HSC may be regulated by the marrow stromal cells from the hematopoietic microenvironment.

Goals

To investigate the role of bone marrow microenvironment in the malignant phenotype of myeloid malignant cells.

Specific Goals

1. *Coculture experiments of myeloid malignant cells with human stromal cells submitted or not to treatment with specific inhibitors*
2. *Cell sorting and proteomic studies*
3. *Proliferation, apoptosis and differentiation studies of the myeloid malignant cells submitted to coculture with stromal cells*

4. *Silencing or hyperexpression studies of proteins of interest in the myeloid malignant cells or stromal cells*

Implementation schedule

Specific goals	Semesters											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■	■	■	■								
2			■	■	■	■						
3					■	■	■	■	■	■	■	
4							■	■	■	■	■	■

Team

Adriana Queiroz Arantes

Ana Paula Nunes Rodrigues Alves

Cristina Tavares Leal

Fabíola Traina

Lorena Lobo de Figueiredo Pontes

Renata Scopim Ribeiro

Roberto Passeto Falcão

References

1. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. 2008.
2. Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet 2014; 383: 2239-2252.
3. Bejar, R, Levine R, and Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2011; 29: 504-15.
4. Manshouri T1, Estrov Z, Quintás-Cardama A, et al. Bone marrow stroma-secreted cytokines protect JAK2(V617F)-mutated cells from the effects of a JAK2 inhibitor. Cancer Res 2011; 71: 3831-3840.

SUBPROJETO 8: Investigação das vias de sinalização envolvidas na interação entre células-tronco hematopoéticas e células do nicho da medula óssea nas neoplasias mielóides

Pesquisador Responsável: *Roberto Passeto Falcão*

Introdução

A classificação da OMS distingue quatro grupos de neoplasias mielóides: neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMP), síndromes mielodisplásicas (SMD), NMP/SMD e leucemia mielóide aguda (LMA). As NMP são desordens clonais da célula-tronco hematopoética (CTH) caracterizadas por proliferação exagerada de uma ou mais linhagens mielóides. As SMD são neoplasias hematológicas resultantes de alterações na proliferação e apoptose da CTH, mas que, ao contrário das NMP, se caracterizam por hematopoese ineficaz com citopenias no sangue periférico e alterações na maturação celular (displasia). A LMA, por sua vez, caracteriza-se pela expansão de blastos da linhagem mielóide na medula óssea, sangue periférico e/ou outros tecidos, que se deve principalmente à perda da capacidade de diferenciação das células progenitoras ao estágio de células terminais funcionais, acrescida de desregulação do ciclo celular e resistência à apoptose. Os mecanismos pelos quais as células do nicho da medula óssea contribuem para a manutenção do fenótipo neoplásico das células mielóides e respostas às drogas ainda é pouco definido. A hipótese do trabalho é que o fenótipo da CTH pode ser regulado pelas células estromais mesenquimais (CEM) que compõem o nicho hematopoético.

Objetivo Geral

O objetivo deste projeto é investigar a participação do nicho hematopoético no fenótipo da célula mielóide neoplásica.

Metas

- 1. Experimentos de co-cultura de linhagens de células hematopoéticas neoplásicas com células estromais de medula óssea normal submetidas a tratamento com inibidores específicos.*
- 2. Isolamento de células neoplásicas e células estromais submetidas à co-cultura através de sorting e realização de análise proteômica*

3. *Estudos funcionais quanto à proliferação celular, apoptose e diferenciação in vitro da célula tumoral e estromal submetidas à co-cultura*

4. *Experimentos de inibição ou superexpressão do alvo de interesse em linhagens hematopóéticas neoplásicas ou células estromais*

Cronograma

Metas	Semestres											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■	■	■	■								
2			■	■	■	■						
3					■	■	■	■	■	■	■	
4							■	■	■	■	■	■

Equipe

Ana Paula Nunes Rodrigues Alves

Adriana Queiroz Arantes

Cristina Tavares Leal

Fabíola Traina

Lorena Lobo de Figueiredo Pontes

Renata Scopim Ribeiro

Roberto Passeto Falcão

Referências

Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. Swerdlow SH, Campo E, and H. NL. 2008.

Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet 2014; 383: 2239-2252.

Bejar, R, Levine R, and Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2011; 29: 504-15.

Manshouri T1, Estrov Z, Quintás-Cardama A, et al. Bone marrow stroma-secreted cytokines protect JAK2(V617F)-mutated cells from the effects of a JAK2 inhibitor. *Cancer Res* 2011; 71: 3831-3840.