

SOBRE-EXPRESIÓN DE LA RUTA NF κ B/REL EN LOS ENFERMOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN REMISIÓN COMPLETA TRATADOS CON IMATINIB

E. Lumbreras^a, P. Morais^a, N.C. Gutiérrez^b, M. Delgado^b, I.M. Isidro^a, S. Redondo^a, S. González^a, M.C. Cañizo^b y J.M. Hernández^b

^aHematología. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. ^bHematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Objetivos: Evaluar los cambios producidos por el Imatinib en la médula ósea (MO) de enfermos de LMC en respuesta citogenética completa.

Pacientes: Se estudiaron 20 MO de pacientes en tratamiento con Imatinib que se encontraban en remisión citogenética completa por más de 6 meses. Como control se incluyeron 6 MO de individuos sanos.

Métodos: El ARN de las muestras fue extraído e hibridado en los microarrays de oligonucleótidos HG-U133A (Affymetrix), que contiene 22.283 sondas que identifican más de 15.000 genes. El análisis de los datos, normalizados por el programa RMA, se realizó mediante el algoritmo de "clustering" no supervisado para generar dendrogramas ("GeneCluster/TreeView"). El análisis supervisado se realizó mediante los algoritmos SAM ("Significant Analysis of Microarrays"). Para el análisis de las vías biológicas se utilizó la aplicación "Ingenuity Pathways Analysis", que genera rutas usando los genes expresados diferencialmente en los análisis de datos de los arrays de expresión.

Resultados: En los enfermos tratados con imatinib se observó una sobreexpresión de varios genes implicados en la ruta NF κ B/Rel, que está implicada en proliferación celular, anti-apoptosis, respuesta inmune, inflamación, respuesta a estrés, y migración celular. Algunos de los genes pertenecientes a esta ruta estaban sobreexpresados en las médulas de los enfermos, entre ellos *c-Rel*, *RelB* y *NF κ B2*. También se observó sobreexpresión de los genes reguladores positivos de esta ruta: *MALT1*, *Bcl-10* y *RIPK1*. A su vez NF κ B/Rel activan a los genes *ICAM1* y *GADD45B*, que también estaban sobreexpresados en nuestro estudio. *ICAM1* se relaciona con adhesión celular; mientras que *GADD45B* está involucrado en la regulación de crecimiento y apoptosis y es uno de los factores que controlan la supervivencia celular a través de la inhibición de *JNK*. Además de estos genes también se encontró sobreexpresión de *KPNA3* que se relaciona con el transporte del gen NF κ B/Rel al núcleo una vez activado.

Conclusiones: El tratamiento con Imatinib afecta, en médula ósea, la expresión de genes involucrados en rutas que regulan la proliferación celular y la apoptosis, como la de NF κ B/Rel. También puede tener un papel importante en la supervivencia celular a través de la activación de los genes implicados en la regulación del ciclo celular como *GADD45B*.

Parcialmente financiado por: Proyecto de Biomedicina. Junta Castilla y León