

BORTEZOMIB Y RITUXIMAB INDUCEN MUERTE CELULAR POR APOPTOSIS EN LINFOCITOS B DE PACIENTES CON LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

L. Astier^a, A. Salar^b, C. Campàs^c, F. Solé^a, L. Florensa^a, A. López-Guillermo^d, E. Campo^e, C. Besses^b, S. Serrano^a y B. Bellosillo^a

^aServei de Patologia. ^bServei d'Hematologia Clínica. ^cServei d'Oncologia. Hospital del Mar. IMAS. ^dServei d'Hematologia Clínica. ^eServei de Patologia. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción: El Linfoma de la Zona Marginal Esplénico (LZME) es un linfoma de células B que presenta una evolución clínica generalmente indolente. Las estrategias terapéuticas a seguir en el momento del diagnóstico son múltiples e incluyen observación, quimioterapia con agentes alquilantes o esplenectomía. Nuevos agentes con actividad en otros síndromes linfoproliferativos como fludarabina, anticuerpos anti-CD20 (rituximab) o inhibidores del proteasoma (bortezomib) pueden ser eficaces en el tratamiento de los LZME. Los estudios de quimiosensibilidad "ex vivo" permiten evaluar el efecto citotóxico de diferentes fármacos, solos o en combinación.

Objetivos: Analizar la sensibilidad "ex vivo" de los linfocitos de pacientes diagnosticados de LZME a fludarabina, rituximab y bortezomib.

Pacientes y métodos: Células de 13 pacientes diagnosticados de LZME (9 muestras de sangre periférica y 4 de bazo) se incubaron con fludarabina (5 #mg/mL), rituximab (50 #mg/mL, con suero AB 10%) y bortezomib (10nm) durante 24 horas. La inducción de apoptosis en los linfocitos B se cuantificó mediante marcaje con anexina V y CD19 y posterior análisis por citometría de flujo. Se consideró que las células eran sensibles a los fármacos cuando la apoptosis inducida era #>15% de la apoptosis observada en las células control.

Resultados: A las 24 horas de incubación, concentraciones farmacológicas de fludarabina indujeron citotoxicidad en las células de 10 de los 13 pacientes (76,9%) con LZME analizados. El rituximab indujo apoptosis en 9 de las 11 muestras en presencia de suero AB (90,2%) y el bortezomib en 12 de las 13 muestras estudiadas (92,3%). El efecto citotóxico inducido por cada uno de los fármacos solos o en combinación se recogen en la tabla.

	% apoptosis
Fludarabina	27,83 ± 22,23
Rituximab	39,55 ± 29,96
Bortezomib	47,02 ± 24,59
Rituximab+Fludarabina	50,73 ± 16,50
Bortezomib+Fludarabina	56,39 ± 21,70
Bortezomib+Rituximab	63,34 ± 10,76

El efecto del bortezomib fue significativamente superior al de la fludarabina ($p < 0,05$), pero no al inducido por rituximab. La combinación de los fármacos, dos a dos, produjo en todos los casos un efecto citotóxico superior al obtenido por cada uno de los fármacos por separado. No se observaron diferencias significativas en la citotoxicidad inducida por los tres fármacos en función del origen de las células tumorales (bazo o sangre periférica).

Conclusiones: Los linfocitos B de pacientes con LZME son sensibles a fludarabina, rituximab y bortezomib. La combinación de estos fármacos produce un efecto citotóxico aditivo sobre estas células.

Trabajo subvencionado por PI030394; PI 05/1072.