

ESTUDIO DE LOS GENES IMPLICADOS EN EL PASO G1/S DEL CICLO CELULAR EN CÉLULAS PLASMÁTICAS TUMORALES DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM), MM QUIESCENTE Y LÍNEAS CELULARES: PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE CDK4/6

M.E. Sarasquete^a, R. García-Sanz^{a,b}, A. Armellini^a, P. Martín-Jiménez^a, M.C. Chillón^a, M. Alcoceba^a, A. Balanzategui^a, C. Santamaría^a, M. Sierra^a, J. de la Rubia^b, J. Hernández^b, M. González^a y J.F. San Miguel^{a,b}

^aHospital Clínico de Salamanca. ^bGrupo GEM.

La desregulación a nivel de ciclo celular juega un papel importante en el desarrollo y progresión del MM. El avance de fase G1 a S depende del nivel de fosforilación de la proteína del gen del retinoblastoma (*RB*), que es catalizado por quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4-CDK6). La actividad de estas quinasas está controlada por una serie de activadores (Ciclinas D) e inhibidores (p15, p16, p18, p19 y p21 así como p14 de forma indirecta).

Objetivo: Determinar los niveles de expresión génica en células plasmáticas tumorales de las ciclinas (D1, D2, y D3) así como de los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas y determinar su influencia en la actividad proliferativa de la célula tumoral.

Pacientes y métodos: Células plasmáticas tumorales obtenidas por separación inmunomagnética de muestras de médula ósea (pureza>98%) de 51 pacientes con MM, 7 MM quiescente y 10 líneas celulares de MM. Se realizó la cuantificación de los genes previamente señalados mediante PCR cuantitativa en tiempo real, empleando como método el incremento del ciclo umbral ($\Delta\Delta C_T$). Como gen control se empleó el gen ABL y como *referencia* la expresión en células mononucleadas de sangre periférica de donantes sanos.

Resultados: Los niveles de las ciclinas D (D1, D2 y D3) estaban en general aumentados en las células plasmáticas tumorales, siendo similares entre los distintos tipos celulares, a excepción de la expresión de ciclina D1 que estaba muy aumentada en los MM y líneas celulares con t(11;14). La expresión de los inhibidores de CDK4/6 fue mayor en los MM quiescentes frente a los MM sintomáticos y líneas celulares con excepción de p19. Dicho aumento fue estadísticamente significativo en el caso de p15 y p16 en MM sintomático frente a MM quiescente ($p15$ -0,3 vs. 1,3 y $p16$ -0,6 vs. 2,5, $p < 0,05$). Al comparar estos resultados y el porcentaje de células plasmáticas en fase de síntesis analizado mediante citometría de flujo se observó, como era esperable, que los MM con alta capacidad proliferativa (fase S > 1,8%), tenían menor expresión de inhibidores de CDK4/6, especialmente p15 y p16.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los inhibidores de CDK4/6 tienen una función reguladora fundamental del ciclo celular de las células plasmáticas tumorales frenando su capacidad proliferativa, siendo relativamente pequeño el valor de la expresión de las ciclinas.