

## ESTUDIO DE LA REGULACIÓN DE STAT6 POR LA IL-4 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

J. Prieto\*, M. Perez-G\*\*, J.R. Cortes\*\*, C. Cabrera\*, M.L. Martin\*, M.L. Amigo\*, J. Bergua\*, N. Bermejo\*, E. Gomez\*, M.J. Garcia, E. Pardal\* y J. Zamorano\*\*

*\*Servicio de Hematología y \*\*Unidad de Investigación Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres.*

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad clonal de origen mieloide, encuadrada en el grupo de los síndromes mielodisplásicos-mieloproliferativos de la clasificación de la OMS. El origen de la enfermedad es desconocido aunque en algunos casos se han observado translocaciones cromosómicas que originan genes de fusión que implican al gen PDGFRB. En estos casos puede ser eficaz el tratamiento con imatinib. La t(5;12)(q33;p13), y su correspondiente proteína de fusión TEL-PDGFRB con actividad tirosin kinasa, se ha asociado con una alteración de la activación de los factores de transcripción STATs. Por otra parte algunos estudios han indicado que la citoquina IL-4 afectaba al crecimiento in vitro de las células de la LMMC.

**Objetivos y métodos:** Para entender los mecanismos que subyacen a este efecto, nos propusimos investigar la respuesta de las células de la LMMC a la IL-4 centrándonos en el factor de transcripción STAT6 que es el principal mediador de esta citoquina. Para este fin, se analizó la activación de STAT6 en células leucémicas de pacientes con LMMC, mediante Western-blot.

**Resultados:** Los hallazgos encontrados indican que este factor de transcripción está alterado en estos pacientes. Así, la IL-4 no indujo el patrón de fosforilación característico de STAT6 observado en células mononucleares de individuos sanos, de un paciente de leucemia aguda monoblástica y de líneas celulares. En su lugar, se detectaron varias bandas fosforiladas de tamaño inferior al esperado que no eran observables en los controles mencionados. Mediante el empleo de anticuerpos específicos anti-STAT6 se observó la ausencia de la banda específica de STAT6 y en su lugar aparecen varios fragmentos de STAT6 de inferior tamaño que no son detectados en individuos controles. Este patrón anómalo de expresión de STAT6 fue modificado tras el cultivo celular. Así, el cultivo de células de LMMC resultaba en la desaparición de las bandas de menor tamaño y en la aparición de la banda típica de esta proteína. Estos resultados indican una alteración de los mecanismos reguladores de STAT6 en pacientes con LMMC.