

ANÁLISIS DE MUTACIONES PUNTUALES EN EL DOMINIO TIROSIN-QUINASA DEL GEN ABL EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO (PH+) RESISTENTES A MESILATO DE IMATINIB (GLIVEC)

C. Santamaría^a, C. Chillón^a, G. Díaz^a, A. Balanzategui^a, P. Martín-Jiménez^a, M. Alcoceba^a, M.E. Sarasquete^a, A. Armellini, R. García-Sanz^a, M.J. Peñarrubia^b, L. Guerras^c, F. Ramos^d, C. Rayón^e, J.F. San Miguel^a y M. González^a

^aHospital Universitario de Salamanca. ^bHospital Río Hortega de Valladolid. ^cHospital Clínico de Valladolid. ^dComplejo Hospitalario de León. ^eHospital General de Oviedo.

Fundamento: El tratamiento de las hemopatías malignas con cromosoma Ph+, tanto leucemia mieloide crónica (LMC) como leucemia linfoblástica aguda (LLA), ha mejorado notablemente desde la introducción del mesilato de imatinib (Glivec, STI570), obteniendo niveles de remisión completa $\geq 70\%$. Sin embargo, la aparición de casos de refractariedad al tratamiento se ha convertido en un nuevo obstáculo para la recuperación de estos pacientes. El mecanismo que se asocia con más frecuencia a la resistencia al Glivec son las mutaciones del dominio quinasa (DK) de la proteína ABL, particularmente en la región del asa de fosforilación (p-loop) y la mutación T315I, que se relacionan con un peor pronóstico y menor supervivencia. El objetivo de este trabajo es analizar la prevalencia y el tipo de mutaciones puntuales en el DK de ABL en pacientes con resistencia al tratamiento con Glivec, así como sus repercusiones clínico-biológicas.

Metodología: En el presente estudio se han analizado 54 pacientes con resistencia al tratamiento (47 LMC y 7 LLA), definido como la pérdida de respuesta hematológica completa (PRH) después de 3 meses de iniciado el Imatinib (n = 8), pérdida de respuesta citogenética completa (PRC) después de 1 año de estar recibiendo Imatinib (n = 23) o progresión hematológica, molecular y/o citogenética en pacientes con buena respuesta al tratamiento (n = 23). La detección de las mutaciones se realizó amplificando la región DK con posterior secuenciación, según se ha descrito previamente (Bradford, 2003).

Resultados: En 14 pacientes (26%) se detectaron 15 mutaciones, la mayoría de ellas 12/15 (80%) en la región del p-loop, siendo la más prevalente la M244V (4 pacientes). En un paciente se detectó una doble mutación en el p-loop, (L248V y Y253F). Además, se detectó un caso con mutación T315I y otro más con una mutación en el asa de activación -A-loop- (F359V). Por otra parte, se identificó un paciente en fase acelerada (FA) con un polimorfismo (K247R) en el p-loop descrito recientemente, pero no asociado a resistencia a imatinib (Crossman, 2005). Asimismo, hemos encontrado una mutación no descrita antes (E459G) en la porción C-terminal en un paciente con LMC en FA. De acuerdo a la situación clínica, los pacientes con PRH y/o PRC presentaron un porcentaje de mutaciones bajo (0% y 8,7% respectivamente). Mientras que los pacientes en progresión hematológica, y especialmente en crisis blástica (CB) la presencia de mutaciones fue mucho más elevada (52% y 73%, respectivamente).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la aparición de mutaciones se correlaciona con la evolución del clon tumoral. Sin embargo, la baja incidencia en algunas fases de la enfermedad. Indica que estas alteraciones no pueden considerarse como único mecanismo de resistencia sino más bien como parte de un compendio de mutaciones genéticas que acompañan a la progresión tumoral de la célula leucémica.