

S-001

PTK 787/Z222485, INHIBIDOR DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF), PODRÍA CONSTITUIR UN NUEVO TRATAMIENTO EFECTIVO PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

N. Barbarroja^a, L.A. Torres, V. Hernández^a, J.M. Villalba^b, A. Torres^a, F. Velasco^a, C. López-Pedra^a

^aUnidad de Investigación y Servicio de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, ^bDepartamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba.

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) está asociada a un incremento sustancial en la neoformación de vasos sanguíneos en médula ósea, así como a incrementos en los niveles de expresión de factores proangiogénicos tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La actividad del VEGF está mediada por sus tres principales receptores (Flt-1, KDR/Flk-1 y Flt-4), pertenecientes a la clase V de la familia de receptores de tirosinas kinasas (RTKs). El aumento de expresión y actividad de los receptores celulares del VEGF en diversos tipos de leucemias se ha asociado a procesos de metástasis y elevada mortalidad. Ello ha originado la búsqueda de inhibidores específicos del VEGF y sus receptores, como posibles terapias alternativas a la terapia convencional. Actualmente se están analizando nuevos fármacos antitumorales inhibidores de la actividad de los receptores de VEGF, como PTK787/Z222584 (vatalanib). Estudios clínicos han demostrado la eficacia de este compuesto en la inhibición de la proliferación celular e inducción de la apoptosis en tumores sólidos; sin embargo todavía no se han analizado sus efectos en la LMA.

Objetivo: Evaluar los efectos in vitro de PTK787 solo o combinado con agentes quimioterapéuticos (Idarubicina) en la proliferación, supervivencia celular y angiogénesis en células LMA.

Material y métodos: Las líneas celulares mieloides MV4-11, MOLM-13, NB4 y THP-1 se trataron con PTK787 (5, 10, 20, 50 y 100 μ M) solo y combinado con Idarubicina (1 y 2 ng/ml) durante 24 y 48 horas. La apoptosis celular se analizó mediante citometría de flujo, el grado de proliferación se evaluó mediante el ensayo XTT, la activación de Flt-1 y KDR se midieron a través de western blot y los niveles de VEGF en el sobrenadante por ELISA.

Resultados: PTK787 inhibió la proliferación celular de modo dosis y tiempo-dependiente y promovió apoptosis en las células tumorales mieloides, dichos efectos fueron más acusados en las líneas MV4-11 y MOLM-13. Además redujo los niveles de VEGF liberado por las células tumorales y la expresión de sus receptores Flt-1 y KDR. Por otra parte, bajas dosis de Idarubicina produjeron apoptosis e inhibieron la proliferación celular en las cuatro líneas celulares. El tratamiento combinado con bajas dosis de Idarubicina y altas dosis de PTK787 promovió un efecto aditivo en la inducción de apoptosis, inhibición de la proliferación celular y reducción de los niveles de expresión de VEGF, llegando a ser en algunos casos inhibido totalmente.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que el bloqueo de la activación de los receptores de VEGF podría constituir una nueva terapia efectiva para el tratamiento de los pacientes con LMA administrado solo o en combinación con bajas dosis de quimioterapia.

Financiado por FIS 050910, FIS 041291, JA0024/05, JA0060/05 y FIJC-06/ESP.