

## LA METILACIÓN Y DISMINUCIÓN EN LA EXPRESIÓN DEL GEN PRO-APOPTÓTICO BIM SE ASOCIA A LA AUSENCIA DE UNA RESPUESTA ÓPTIMA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

E. San José-Enériz<sup>a</sup>, X. Agirre<sup>a</sup>, A. Jiménez-Velasco<sup>b</sup>, L. Cordeu<sup>a</sup>, J.A. Castillejo<sup>c</sup>, G. Navarro<sup>b</sup>, L. Garate<sup>a</sup>, F. Cervantes<sup>d</sup>, A. Heiniger<sup>b</sup>, A. Torres<sup>c</sup>, F. Prósper<sup>a</sup>, J. Román-Gómez<sup>c</sup>

Hematología. <sup>a</sup>CIMA-Clínica Universitaria. Pamplona. <sup>b</sup>Hospital Carlos Haya. Málaga. <sup>c</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>d</sup>Hospital Clínico. IDIBAPS. Barcelona

**Introducción:** La proteína pro-apoptótica Bim es el principal inhibidor y antagonista de la familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y juega un papel crucial en la inducción de apoptosis mediada por Imatinib en células BCR-ABL1 +. Aunque la expresión de Bim se encuentra disminuida en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), se desconocen los mecanismos reguladores de la misma y el papel “in vivo” que dicha alteración juega en los pacientes con LMC. En el análisis realizado en líneas celulares de LMC, comprobamos una baja expresión de Bim tanto a nivel de RNAm como de proteína en varias de las líneas.

**Tratamiento:** El tratamiento de estas líneas con el agente desmetilante 5-Aza-2'-deoxycytidina restableció la expresión de Bim, sugiriendo que la disminución de la expresión de Bim podría deberse principalmente a una inapropiada metilación de su promotor, hecho que fue comprobado mediante secuenciación por bisulfito y MSP. De la misma forma se analizó el estado de metilación de BIM mediante MSP en 100 pacientes con LMC en fase crónica precoz tratadas con imatinib en primera línea, observando una hipermetilación de BIM en un 44% de ellos, que se correlacionaba con bajos niveles de expresión del mismo ( $p < 0.001$ ). Dicha hipermetilación de BIM se asoció de forma significativa a un mayor índice de respuestas subóptimas y fallos al tratamiento con imatinib a los 6, 12 y 18 meses de iniciada la terapia. Tras el tratamiento con Imatinib de la línea celular BV173 con metilación y baja expresión de Bim y de línea TCC-S sin metilación y niveles normales de Bim demostramos que el Imatinib inducía la expresión de Bim en ambas líneas. Sin embargo, la línea BV173, que resultó ser mucho menos sensible al Imatinib, necesitaba una concentración mucho mayor de Imatinib que la línea TCC-S para alcanzar unos niveles normales de Bim. Al combinar Imatinib con 5-Aza-2'-deoxycytidina en la línea BV173 comprobamos una mayor inducción de Bim, mucha más apoptosis y menor proliferación que tras tratar únicamente con Imatinib.

**Conclusiones:** En conclusión, nuestros resultados sugieren que la disminución de la expresión de Bim en la LMC es debida a una inapropiada metilación de su promotor. Esta disminución está relacionada con un peor pronóstico y con una peor respuesta al tratamiento con Imatinib. Todo ello constituye una base racional para el empleo de terapias combinadas con imatinib y agentes desmetilantes para pacientes con hipermetilación de BIM y respuestas inadecuadas a la monoterapia.