

QUIMIORRESISTENCIA EN LAS CÉLULAS MADRE TUMORALES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

M.J. Valdés Diéguez¹, J.L. Sánchez Sánchez³, M. Martínez Henares², A. Martínez Calvo², M.A. Morales Alcázar¹, C.B. Álvarez Simón³, P. Honrubia³, C. Ramírez Castillejo³, J.C. Gómez García²

¹Servicio Análisis Clínicos. ²Servicio Hematología. Complejo Hospitalario de Albacete.

³Laboratorio de Biología de la Célula Madre. CRIB

Introducción: La hipótesis de las células madre tumorales (CMTs) postula la existencia de células tumorales con capacidad de autorrenovación, ciclos de división lenta y mayor resistencia a quimioterapia. Esta similitud con las células madre normales podría conferirles una defensa frente a las terapias convencionales, de modo que podrían ser las responsables de las recidivas en pacientes con enfermedad neoplásica. La función de la proteína BCRP1 reside en la expulsión al exterior de la célula de sustancias tóxicas, fármacos y compuestos generados en el metabolismo celular. En las líneas tumorales delimita una población con gran poder tumorigénico y resistencia a fármacos.

Objetivo: Relacionar la presencia de las poblaciones de células que expresan la proteína BCRP1 con la respuesta al tratamiento de los pacientes.

Material: 69 Aspirados de médula ósea (MO) y sangre periférica (SP) de 18 pacientes con LAM.

Métodos: Separación de células mononucleadas por gradiente de Ficoll. Detección del fenotipo BCRP1+ mediante inmunocitometría de flujo.

Resultados: Expresados como: Estado clínico. Tipo LAM. MO y SP valores de BCRP1. Inducción I. Consolidación C. Gentuzumab G. Controles: 0,4

3 pacientes novo. Éxito. No llegan a recibir tratamiento. LAM5b MO: 1,15. LAM no clasificada. MO: 0,35. SP: 0,1. LAM2 MO: 0,13. SP: 0,03

3 pacientes novo. LAM1 MO: 0,03. SP: 0,2. Tras inducción. No alcanza respuesta. SP: 0,8. LAM1 MO: 0,00. SP: 0,03. I+C. Remisión completa (RC). SP: 0,01. LAM6 MO: 0,01. SP: 0,01. I+C. RC. MO: 6,3

2 pacientes recaída. LAM2 2ª Recaída. MO: 0,12. SP: 0,19. G.RC. SP: 0,07. LAM4 MO: 0,22. SP: 0,18. Rescate G+ Flayda. SP: 0,4. Éxito

7 pacientes en RC. LAM2 I+C. MO: 0,06. SP: 0,13. LAM4/M5b SP: 4,65.+30 inducción. MO: 19,7. SP: 35,2. Posible recaída. LAM5 RC. MO: 0,00. SP: 0,03. Movilización con G. MO: 0,02. SP: 0,01. Después trasplante autólogo MO: 0,41. SP: 0,67. LAM5 MO: 0,00. LAM5b MO: 0,00. SP: 0,1. LAM6 MO: 0,21. +28. RC. MO: 0,32. SP: 0,82. LAM5. I+C hace dos años. MO: 3,1. SP: 0,45.6 meses después SP: 10,27

Promielociticas. LAM3. RC. SP: 0,17. Evolución (seis meses). SP: 22,48. LAM3. Novo. MO: 0,3. +30 inducción. SP: 0,26. Éxito. LAM3. Mantenimiento oral. MO: 0,14. SP: 0,49.6 meses después SP: 26,66

Conclusiones:

- BCRP1 al diagnóstico es similar al control, no hay resistencias primarias.
- La subida de BCRP1 es posterior al tratamiento de inducción y se evidencia ya en los primeros 20 días (resistencia adquirida o secundaria).
- Se observa aumento de BCRP1 tras la movilización con G-CSF.
- Largos tratamientos en los casos de LAM3 pueden producir sobreexpresión de BCRP1.

Bibliografía: Rey T, Morrison S.J, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 414, 105-111 (2001).

Huls M, Russel FG, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. J. Pharmacol. Exp. Ther. 328, 3-9 (2009)