

EFFECTO COMBINADO DEL IMATINIB Y BORTEZOMIB EN CÉLULAS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON CROMOSOMA PHILADELPHIA

J.J. Villanueva Escriche, E. Lledó Feijóo, A. Vaz, I. Pérez-Roger
Universidad CEU Cardenal Herrera. Madrid

Fundamento y objetivos: La inhibición de la actividad tirosina kinasa de la oncoproteína Bcr-Abl con Imatinib (IM) es el tratamiento de elección de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Sin embargo, este fármaco no es efectivo en casos de algunas formas mutantes de Bcr-Abl (como la mutación T315I) o en el caso de la expresión de la forma de 190 kDa (p190 Bcr-Abl) asociada a la Leucemia Aguda Linfoblástica de células B con cromosoma Philadelphia (LAL Ph+). En nuestro laboratorio hemos descrito que la inhibición del proteasoma con Bortezomib (Btz) reduce la proliferación e induce apoptosis en células de LMC, tanto sensibles como resistentes a IM. El objetivo de este trabajo es analizar si el tratamiento con Btz, solo o en combinación con IM, tiene el mismo efecto antiproliferativo y proapoptótico en células de LAL Ph+.

Métodos: Hemos utilizado líneas celulares de LAL (Ph+) y las hemos sometido a tratamientos con IM y Btz, tanto por separado como en combinación. Hemos analizado el efecto de los tratamientos sobre la proliferación y viabilidad de las células, mediante el establecimiento de curvas de crecimiento tras teñir las células no viables con tripan blue. Hemos estudiado el efecto sobre el ciclo celular mediante la tinción del ADN con Yoduro de Propidio (PI) y análisis por citometría de flujo. Finalmente, hemos cuantificado la inducción de apoptosis mediante la doble tinción con Annexin V/PI y análisis por citometría de flujo. El efecto del tratamiento combinado IM/Btz lo hemos analizado mediante el índice de combinación (CI), calculado por el método de Chou-Talalay, utilizando el software Calcsyn.

Resultados: Mientras que el tratamiento con IM no tiene ningún efecto sobre las células LAL (Ph+), el Btz, a dosis iguales o superiores a 4 nM, induce muerte celular. Al reducir la dosis de Btz hasta 2 nM, el efecto desaparece. Sin embargo, al combinar esta dosis inefectiva con 200 nM de IM (que tampoco produce ningún efecto) se produce la muerte de las células, indicando sinergismo entre ambos fármacos. Finalmente, hemos tratado también con Btz células Loucy, de Leucemia Aguda Linfoblástica de células T, y también en estas células se produce inducción de apoptosis a dosis bajas.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la inhibición del proteasoma con Btz puede ser una alternativa terapéutica para la LAL, tanto de tipo B como T, y que en el caso de LAL (Ph+), el tratamiento combinado con IM puede resultar más efectivo.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI10/00109) y Universidad CEU Cardenal Herrera (Programa Santander-Copernicus)