

ALTERACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN DEL CICLO CELULAR EN COMPARTIMENTOS CELULARES DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: ASOCIACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD

S. Matarraz, C. Fernández, M. Albors, C. Teodosio, M. Jara-Acevedo, A. López, L. Gutiérrez, C. Cerveró, G. Caballero, O. Gutiérrez, A. Orfao

Centro de Investigación de Cáncer (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. CSIC-Universidad de Salamanca). Salamanca

Objetivos: En el presente trabajo analizamos la distribución del ciclo celular de diferentes compartimentos de precursores hematopoyéticos de médula ósea (MO) de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) para estudiar su posible relación con el comportamiento clínico y evolutivo de la enfermedad.

Pacientes y Métodos: Estudiamos el índice de proliferación (IP: células en fase S+G2/M del ciclo celular) de precursores hematopoyéticos CD34+ y de los compartimentos madurativos de línea de neutrófilo, eritroide, monocítica y eosinófilo de MO de pacientes con SMD (n=117) comparadas con 94 MO normales/reactivas y 28 de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) por citometría de flujo multiparamétrica y marcaje con DRAQ5.

Resultados: Se observan valores similares de proliferación en MO normal vs reactiva excepto por un ligero descenso del IP en células CD34+ ($p=0.02$) y un aumento en precursores de neutrófilo CD13hi/CD11b+ y monocitos ($p=0.03$). Por el contrario, los pacientes con SMD de bajo y alto riesgo muestran patrones proliferativos opuestos y significativamente diferentes a los grupos control: se detecta un IP global anormalmente elevado en células CD34+ ($p\leq 0.001$), en los compartimentos madurativos de línea de neutrófilo ($p\leq 0.005$) y en línea eritroide ($p=0.01$) de pacientes con SMD de bajo riesgo ($p\leq 0.001$). Por el contrario, los pacientes de alto riesgo muestran un descenso anormal del PI en células CD34+ ($p<0.001$), mieloblastos ($p\leq 0.004$), monocitos ($p\leq 0.005$) y línea eritroide ($p<0.001$). Agrupando los pacientes en base a su IP, detectamos una clara asociación entre un IP anormalmente disminuido en células CD34+ (PI: $<10\%$ vs $\geq 10\%$) y la frecuencia de >2 citopenias (79% of cases vs 56%; $p=0.03$), trombocitopenia (71% vs 35%; $p=0.004$) y niveles elevados de LDH (57% vs 11%; <0.001). De forma similar, la detección de IP alterados en línea eritroide (PI: $<24\%$ vs $\geq 24\%$) se asocia a la presencia de >2 citopenias (86% vs 53%; $p=0.03$), trombocitopenia (86% vs 30%; $p<0.001$), LDH sérica elevada (46% vs 17%; $p=0.05$), anemia (86% vs 53%; $p=0.03$), dependencia transfusional (90% vs 28%; $p=0.001$) y a una mayor frecuencia de transformación a LMA (41% vs 9%; $p=0.01$). Cabe destacar que aquellos pacientes con citogenética de pronóstico intermedio/adverso vs normal/favorable mostraban IP anormalmente elevados en neutrófilos maduros CD13hi/CD11b+ ($3.5\pm 3.4\%$ vs $1.3\pm 1\%$; $p=0.005$) asociado a un descenso significativo del IP en línea eritroide ($24\pm 5\%$ vs $31\pm 9\%$; $p=0.004$) y eosinófilos ($5\pm 4\%$ vs $6\pm 5.5\%$; $p=0.004$). Desde el punto de vista pronóstico, la medida del IP en línea eritroide constituye un factor pronóstico independiente en la predicción de la supervivencia de los pacientes.

Conclusión: La medida del IP en compartimentos específicos de precursores hematopoyéticos de MO muestra patrones proliferativos diferenciales en pacientes de bajo y alto riesgo, lo que podría contribuir a la evaluación pronóstica de los mismos.