

BCR-ABL1 INDUCE LA EXPRESIÓN DE HSPA8 Y CCND1 PROMOViendo LA PROLIFERACIÓN CELULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

E. San José-Enériz^a, X. Agirre^a, J. Román-Gómez^b, L. Cordeu^a, E. Ballestar^c, L. Garate^a, E.J. Andreu^a, I. Isidro^d, E. Guruceaga^e, A. Jiménez-Velasco^f, M.J. Calasanz^g, M. Esteller^c, N. Gutiérrez^d, A. Rubio^e, I. Pérez-Roger^h y F. Prósper^a

^aFIMA. Dpto Hematología. CIMA/Clinica Universitaria de Navarra. Pamplona. ^bHematología. Hospital Reina Sofia. Córdoba. ^cLaboratorio Epigenética del Cancer. Programa Patología Molecular. CNIO. Madrid. ^dHematología. Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca. ^eCEIT y Tecnun. Universidad de Navarra. San Sebastian. ^fHematología. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^gDpto Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ^hDpto. Química. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Cardenal Herrera-CEU.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizada por la presencia del oncogen *BCR-ABL1*. El tratamiento de elección es el Imatinib, un inhibidor específico de la tirosina quinasa de *BCR-ABL1*. Con el objetivo de entender mejor tanto el mecanismo implicado en la patogénesis de la Leucemia Mieloide Crónica como el efecto anti-leucémico del Imatinib, hemos estudiado el patrón de expresión génica mediante el array HG-U133A (Affymetrix) en células CD34+ de pacientes de nuevo diagnóstico con LMC comparándolo con el patrón de células CD34+ de donantes sanos (DS). Mediante un análisis no supervisado detectamos 1100 genes anormalmente expresados en las células de LMC. Tras el tratamiento *in vitro* con Imatinib durante 12 y 24 horas observamos cambios en 772 y 730 genes respectivamente. Un análisis de dendrograma demostró que el tratamiento *in vitro* con Imatinib durante 24 horas revierte el fenotipo de las células CD34+ de LMC a un fenotipo normal. El análisis detallado de los resultados, demostró que *CCND1* (Ciclina D1) y algunos reguladores de la actividad de *CCND1* como *HSPA8* presentaban un nivel de expresión mayor en las células CD34+ de LMC con respecto a los DS y se encontraban disminuidos tras el tratamiento con Imatinib. Mediante Q-RT-PCR hemos confirmado estas alteraciones tanto en líneas celulares de LMC como en células CD34+ y mononucleadas de pacientes al diagnóstico con LMC. Además la sobreexpresión de *HSPA8* podría estar regulada por el factor de transcripción STAT5. Hemos confirmado que *HSPA8* transloca al núcleo donde se asocia con *CCND1* permitiendo que *CCND1* se estabilice y pueda formar un complejo activo con CDK4. El tratamiento de líneas de LMC con el inhibidor específico de *HSPA8*, 15-deoxispergualina, llevó a una menor proliferación celular, demostrando la importancia del papel de *HSPA8* en la capacidad proliferativa de la LMC. En conclusión, nuestros estudios nos han permitido determinar una nueva vía de señalización intracelular implicada en la proliferación celular de la LMC, lo que ayudará al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que lleven a una mejora del tratamiento de esta enfermedad.