

**P-079**

## **IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS ASOCIADAS A LA SUPERVIVENCIA Y DIFERENCIACIÓN CELULAR MEDIANTE ANÁLISIS PROTEOMICO EN BLASTOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON LA MUTACIÓN FLT3-ITD**

**Ch. López-Pedrer<sup>1</sup>, L.A. Torres<sup>1</sup>, V. Hernandez<sup>1</sup>, E. Siendones<sup>2</sup>, J.M. Villalba<sup>3</sup>, V. Martín<sup>1</sup>, P. Buendía<sup>1</sup>, A. Torres<sup>1</sup>, F. Velasco<sup>1</sup> y N. Barbarroja<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Investigación y Servicio de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, <sup>2</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, <sup>3</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba.

La Leucemia Aguda Mieloide (LAM) se genera por la acumulación en la médula ósea de mieloblastos con un grado variable de diferenciación mieloide, que escapan al control de la muerte celular programada al potenciarse las vías intracelulares que inhiben la apoptosis. De hecho, en las células LAM es frecuente la sobreexpresión de receptores celulares de citoquinas o la detección de mutaciones en dichos receptores, las cuales actúan como mediadoras de proliferación y supervivencia de los blastos leucémicos. Uno de estos receptores es el receptor FLT-3 que presenta una mutación en su dominio yuxtamembrana (duplicación en tandem o ITD) en el 20% de los casos LAM. Dicha mutación promueve su actividad tirosina kinasa constitutiva y confiere peor pronóstico al paciente.

Con el fin de analizar si existen alteraciones en el perfil proteico de las células LAM asociadas a la presencia de la mutación FLT3-ITD y evaluar si estas alteraciones se correlacionan con el efecto de dicha mutación sobre la diferenciación y supervivencia celular, hemos analizado el patrón diferencial de expresión proteica de blastos procedentes de 3 pacientes con LAM que presentaban mutación FLT3-ITD y 3 con el gen silvestre, así como 3 muestras de médula de donantes sanos. Mediante electroforesis bidimensional hemos separado las proteínas de las células LAM en aproximadamente 460 spots. Identificamos mediante espectrometría de masas y análisis de huella peptídica 70 spots. Veintiocho de ellos correspondieron a proteínas conocidas y significativamente alteradas en las células leucémicas en relación a las células control, principalmente asociadas a los procesos de señalización intracelular, supresión oncogénica, motilidad celular o metabolismo tumoral. De forma adicional, 6 proteínas se hallaron significativamente alteradas en blastos de LAM que presentaban la mutación FLT3-ITD en relación a las muestras con el alelo silvestre: 4 proteínas antioxidantes (Rho GDI, superóxido dismutasa, peroxirredoxina y catalasa) cuyo incremento se asocia a la inhibición de la apoptosis celular y por tanto podría contribuir a la supervivencia de las células leucémicas, y 2 proteínas (calreticulina y mieloblastina) cuya inhibición previene la diferenciación celular. Estudios proteicos complementarios permitieron demostrar que dichas muestras LAM FLT3-ITD también mostraban constitutivamente activas diversas rutas de señalización intracelular asociadas a la diferenciación (ERK 1/2, p38 MAPK) y supervivencia celular (STAT5, Akt, NFkB).

Nuestros resultados indican el importante papel de los estudios proteómicos como complemento para la caracterización del perfil molecular causante del origen y desarrollo de la LAM.

*Subvencionado por FIS 050910, FIS 041291, JA 0024/05 y 0060/05*