

LA RESISTENCIA A APOPTOSIS INDUCIDA POR IMATINIB MESILATO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA SE ASOCIA CON UNA DISMINUCIÓN DE PTEN DEBIDA A HIPERMETILACIÓN DE SU PROMOTOR

L. Cordeu^a, C. Montiel-Duarte^a, X. Agirre^a, E. San José-Eneriz^a, J. Román-Gómez^b, A. Jiménez-Velasco^c, E.J. Andreu^a, L. Garate^a, M.J. Calasanz^d y F. Prósper^a

^aFIMA. Dpto Hematología. CIMA/Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. ^bHematología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ^cHematología. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^dDpto Genética. Universidad de Navarra. Pamplona.

El objetivo que se planteó para nuestro estudio fue determinar el mecanismo potencial por el cual los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) resultan resistentes al tratamiento con Imatinib (fármaco de elección en leucemias positivas para cromosoma Filadelfia). A diferencia de otro tipo de células, como algunas Leucemias Mieloides Crónicas (LMC) positivas para esta alteración, las células de LAL tratadas con Imatinib no tienen respuesta apoptótica. Esta resistencia al tratamiento parece asociada con la falta de inhibición de la fosforilación de la proteína AKT, lo que lleva a una activación constitutiva de esta vía. Mediante Western Blot observamos que los niveles de la proteína PTEN (principal regulador negativo de esta vía) están disminuidos en las células de LAL frente a las células de LMC. Esta disminución de PTEN es debida a una anormal hipermetilación de su promotor, como se demostró mediante una PCR específica de metilación (MSP). Al tratar las células con un desmetilante inespecífico como es la 5-aza-2'-deoxicitidina, se restablece la expresión de PTEN y se observa un aumento en la apoptosis. En el análisis de muestras de médula ósea de pacientes diagnosticados con LAL se observó que el 22% de los pacientes tiene el promotor de PTEN hipermetilado.

En resumen, nuestros resultados sugieren un nuevo mecanismo de resistencia a Imatinib en pacientes con LAL, dependiente de un descenso en los niveles de la expresión de PTEN debida a una hipermetilación anormal de su promotor y respalda el potencial papel que pueden jugar los agentes desmetilantes en pacientes con LAL positivas para el cromosoma Filadelfia.