

INHIBICIÓN DE LA VÍA PI3K/AKT EN LA PRIMERA FASE DEL TRATAMIENTO DE LOS ENFERMOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB

E. Lumbreras^a, P. Morais^a, M. Delgado^b, C. Robledo^a, M. Sierra^b, S. González^a, M.C. Cañizo^b y J.M. Hernández^b

^aHematología. Centro de Investigación del Cáncer. ^bServicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Objetivo: Estudiar en enfermos diagnosticados de LMC el efecto producido en la primera fase de tratamiento con Imatinib sobre la expresión génica.

Pacientes: Se incluyeron 9 pacientes diagnosticados de LMC en dos momentos de la enfermedad: al diagnóstico y antes del mes de tratamiento con Imatinib.

Métodos: El ARN de las muestras de médula ósea fue extraído e hibridado en el microarray de oligonucleótidos HG-U133 Plus (Affymetrix), que contiene 54.000 sondas y permite el análisis de la expresión de 38.500 genes. El análisis de los datos normalizados por el programa RMA, se realizó mediante el algoritmo de "clustering" no supervisado para generar dendrogramas ("GeneCluster/TreeView"). El análisis supervisado se realizó mediante los algoritmos SAM ("Significant Analysis of Microarrays"). Además para el análisis de las rutas e interacciones biológicas se utilizó el software "Ingenuity".

Resultados: El Imatinib modificó la expresión de genes involucrados en diferentes funciones celulares: apoptosis, regulación de ciclo celular y regulación de la ruta de *NFkB*. Los genes relacionados con reparación de ADN como respuesta a estímulos de daño celular, *FANCD2*, *MCD1*, *RAD50*, *TP53AP1*, disminuyeron su expresión con el tratamiento. Se observó sobreexpresión del gen *FOXO3A* después del tratamiento con Imatinib. Este gen es un posible factor de transcripción que provoca apoptosis y está regulado por *AKT*. Estos resultados corroboran los estudios que demuestran un aumento de la expresión de *FOXO3A* tras el tratamiento con Imatinib por inhibición de *PI3K/AKT*. Además los estudios de expresión génica demostraron una sobreexpresión del gen *PTEN*, que participa en el control de la angiogénesis, supresión de crecimiento celular y supervivencia celular. *PTEN* participa en la ruta *PI3K/AKT* inhibiendo *AKT*, por lo cual esta vía común estaría inhibida por un doble mecanismo que contribuiría al control de la proliferación celular en los enfermos con LMC y tratados con Imatinib.

Conclusiones: Al mes de tratamiento con Imatinib la expresión génica sufre notables cambios: la inhibición de la ruta de *PI3K/AKT* por sobreexpresión de *PTEN* y de *FOXO3A* pueden desempeñar un papel importante en el mecanismo de actuación del Imatinib.

Parcialmente financiado por: Proyecto de Biomedicina. Junta Castilla y León.