

LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHc) PRODUCE ALTERACIÓN EN LA EXPRESIÓN DE GENES IMPLICADOS EN IMPORTANTES RUTAS CELULARES

C. Castilla¹, N.C. Gutiérrez^{2,3}, I.M. Isidro³, M. Delgado², E. Fermián³, M. Díez-Campelo², E.M. Ocio², A. Simón³, M.J. Arcos², M.D. Caballero² y J.M. Hernández^{2,3}

¹Hospital Universitario Morales Meseguer, ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

³Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca.

Objetivos: Estudiar los cambios en la expresión génica (EG) de los pacientes sometidos a trasplante alogénico en el momento de desarrollar EICHc y compararlos con los de sus donantes en situación basal. Determinar las rutas celulares modificadas en la EICHc.

Enfermos y donantes: Se analizaron las muestras de sangre periférica de 11 pacientes sometidos a trasplante alogénico emparentado y no emparentado con EICHc, antes de iniciar tratamiento inmunosupresor. Como grupo control se estudiaron las muestras de 16 donantes.

Métodos: El RNA aislado tras la separación de las células mononucleadas, se hibridó sobre los microarrays "human Genome U133A" de Affymetrix. Tras su normalización por RMA, el análisis de datos se realizó mediante el algoritmo de "clustering" no supervisado para generar dendogramas ("GeneCluter/TreeView") y el método supervisado SAM ("Significance Analysis of Microarrays"). Para el análisis de las vías biológicas se utilizó la aplicación "Ingenuity Pathways Analysis", que genera rutas usando los genes expresados diferencialmente en los análisis de datos de los arrays de expresión.

Resultados: Al comparar la EG de los enfermos en el momento del EICHc frente a la de los donantes, se observaron diferencias en 137 genes, 75 de ellos sobreexpresados en los casos de EICHc. Algunos de estos genes forman parte de las mismas rutas metabólicas. Entre ellos destacaba la sobreexpresión de STAT1 e IL15. Estos genes están implicados en vías celulares interrelacionadas. STAT1 es un gen transductor de señales y activador de la transcripción que media en la señalización mediante interferones (IFN). Su activación está mediada por la activación de las JAKinasas y conduce a la célula a un estado de activación, similar al que se produce cuando hay una respuesta a una infección por virus. La IL15 es una citoquina que estimula la proliferación de linfocitos T que su vez activarían los receptores de membrana IFN-dependientes conduciendo a la activación de STAT1. También se observó la sobreexpresión en los pacientes con EICHc de caspasa 7, que promueve la apoptosis y del gen RB1 que inhibe la actividad kinasa intrínseca de TAF1 y es esencial para la progresión de la fase G1 del ciclo celular. Por el contrario, se observó infraexpresión de FOXO3A, gen que regula de manera negativa a ciclina D2 y activa p27 y Bim, por lo que su inhibición promovería parada de ciclo celular y entrada en apoptosis.

Conclusiones: En los pacientes sometidos a trasplante alogénico que desarrollan EICHc se produce una activación celular, mediada por la sobreexpresión de IL15 y STAT1, así como una parada del ciclo celular y entrada en apoptosis, en las que desempeña un papel relevante la sobreexpresión de caspasa7 y RB1 así como la infraexpresión de FOXO3A. Estas alteraciones pueden ayudar a comprender mejor los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de la EICHc y a diseñar nuevas estrategias terapéuticas. *Financiado por Proyecto FIS 02/1358.*