

CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE FACTORES ANGIOGÉNICOS Y RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS CON LA POSITIVIDAD DE ZAP-70, CD38 Y EL ESTADO MUTACIONAL IGVH EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA-B (LLC-B)

M.J. Terol¹, I. Benet¹, I. Marugan¹, I. Teruel y P. Eroles²

¹Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia. ²Fundación para la Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia.

La angiogénesis es un proceso implicado en la progresión de la LLC. Así, se ha descrito un aumento tanto en los niveles séricos como en la expresión de diversos factores y receptores proangiogénicos, especialmente en estadios avanzados. El objetivo de este trabajo ha sido analizar la expresión de los receptores dopaminérgicos D1, D2 así como de diversos receptores angiogénicos en las células de la LLC en estadio A y su correlación con los principales factores biológicos implicados en la enfermedad (ZAP-70, CD38 y estado mutacional IgVH/bcl-6). Para ello hemos determinado los niveles de los receptores angiogénicos (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, cKit), el factor angiogénico bFGF y los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 y D5) en linfocitos B de sangre periférica de 29 pacientes con LLC en estadio A de Binet (mediante selección positiva y PCR cuantitativa), y analizado la posible correlación de los valores de los mismos con la positividad para CD38 y ZAP70 y el estado mutacional IgVH y Bcl6 (mediante citometría de flujo y secuenciación directa respectivamente).

Resultados: Los linfocitos B de la LLC presentan un incremento significativo en la expresión de los receptores de VEGFR-1, VEGFR-2 y el receptor kit respecto a los linfocitos B normales. Los pacientes con positividad a ZAP70 (> 20%) muestran una mayor expresión de todos los factores estudiados respecto a los ZAP70 negativos, salvo el receptor D1, siendo la diferencia estadísticamente significativa para los receptores D5, VEGFR-2 y kit (3 veces), D2 y bFGF (2 veces). Los pacientes con positividad de CD38 presentan un incremento de la expresión de D2 (1,4 veces) y bFGF (1,93 veces) respecto a los pacientes CD38 negativos. Los pacientes con positividad conjunta de CD38 y ZAP70 presentan una mayor expresión de los receptores D2 y bFGF (2,26 y 1,93 veces respectivamente) respecto a los CD38/ZAP-70 negativos, mientras que los pacientes negativos a ambas moléculas presentaban una mayor positividad de los receptores D1 (4,8 veces superior). No hemos podido encontrar correlaciones significativas entre los factores estudiados y el estado mutacional IgVH y Bcl-6.

Conclusiones: Los linfocitos B de la LLC en estadio A de Binet presentan unos niveles de expresión de los receptores angiogénicos VEGFR-1, VEGFR-2 y kit, de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 y del factor angiogénico bFGF significativamente superiores a los linfocitos B normales. La presencia de factores biológicos de mal pronóstico (ZAP-70 y CD38) en pacientes en estadio inicial A de Binet se asocia a una mayor expresión de los receptores VEGF-R, kit, y de los receptores D2 y del bFGF, mientras que la ausencia de dichos factores se correlaciona con la presencia de los receptores D1. Dicho patrón de expresión diferencial puede contribuir a la progresión tumoral en los pacientes en estadio inicial y factores biológicos adversos.