

SEÑALIZACIÓN CELULAR MEDIADA POR LA FAMILIA DE LAS MAPK: IMPLICACIONES EN LOS FENÓMENOS DE RESISTENCIA A IMATINIB

C.I. Aceves Luquero^a, C. Ramírez Castillejo^a, E.M. Galán Moya^a, J.L. Callejas Valera^a, M.A. de la Cruz Morcillo^a, A. Arriaga Aragón^a, F. Ruiz Marco^b, J. Santiago Bermon^b, J.C. Gómez García^b y R. Sánchez Prieto^a

^aLaboratorio Oncología Molecular. CRIB/Facultad de Medicina de Albacete. ^b Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Albacete

Hemos estudiado el efecto de Imatinib sobre las tres rutas de señalización pertenecientes al grupo de MAPK (p38MAPK, ERK5, Erk1/2) previamente implicadas en la respuesta a imatinib. Para ello partimos de modelos celulares sensibles y con resistencia adquirida a Imatinib como K562 y Lama 84. Tras comprobar la resistencia inducida y los niveles de expresión de Bcr/Abl así como la inhibición por Imatinib para descartar fenómenos de mutación en el dominio tirosin quinasas, evaluamos el estado de activación de cada ruta mediante técnicas de western blot usando fosfo anticuerpos específicos contra cada una de las quinasas. En el caso de la ruta de p38 MAPK no se observó este efecto por imatinib ni en parentales ni en resistente, además la inhibición de dicha ruta no modificó la viabilidad en ninguno de los modelos estudiados. No pudimos concluir que la hiperactividad de la ruta de ERK5 fuese un marcador de resistencia ya que en el modelo K562 la línea parental presentó una mayor activación de la ruta. La ruta de señalización mediada por Erk1/2 sí presentó una correlación en los niveles basales, además la inhibición de su activador (MEK1/2) indujo un marcado aumento de la sensibilidad en los modelos resistentes. Además hemos comprobado como la sobreexpresión de PEA15, una proteína implicada en la localización nuclear de ERK1/2, provoca un aumento de sensibilidad en los modelos resistentes. En resumen nuestros datos sugieren que tanto la ruta de ERK5 como la de p38 MAPK no parecen ser dianas críticas en los fenómenos de resistencia adquirida a Imatinib, en lo que la ruta de Erk1/2 sí parece estar plenamente implicada en los fenómenos de resistencia a este fármaco.

Este trabajo ha sido subvencionado por la Fundación Mutua Madrileña del Automóvil y La Fundación Leticia Castillejo Castillo.