

LA EXPRESIÓN DE EVI1 EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA SE RELACIONA CON LA PÉRDIDA DE RESPUESTA A IMATINIB Y CON LA PROGRESIÓN HACIA LA CRISIS BLÁSTICA

M.T. Gómez Casares^a, C.E. López Jorge^a, H. Luzardo^a, P. Martín^a, J. López Brito^a, G. Santana^a, J.D. González San Miguel^b, J.M. Calvo^c, M. Tapia^d, A. Lemes^a, T. Ramírez^a, R. Mataix^a, S. de la Iglesia^a, T. Molero^a

^aServicio de Hematología y Hemoterapia .Hospital de G.C. Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria .^b Hospital Insular.Las Palmas de Gran Canaria.^c Hospital General de Lanzarote.Arrecife.^d Hospital de la Palma. Sta Cruz de la Palma.

Introducción: La sobreexpresión de Evi1, un gen que codifica para un factor de transcripción, puede ocurrir sin asociarse a anormalidades del 3q26 y ha sido involucrada en la génesis de la LMA, de los SMD y de la crisis blástica (CB) de la LMC. También se ha observado una expresión elevada en líneas celulares derivadas de LMC. Apoyándonos en estos resultados estudiamos la expresión de Evi1 en K562 antes y después del tratamiento con fármacos utilizados en la práctica clínica y en los pacientes diagnosticados de LMC en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento con Imatinib.

Material y métodos: Pacientes: Analizamos muestras de MO y/o SP de 36 pacientes con LMC (19 V, 17 M), 34 en fase crónica (FC) y 2 en CB (un paciente se estudió en ambas fases). Cultivos celulares: La línea K562 se trató durante tres días con 1mM Ara-C, 2000 U/ml de IFN- α , 0.5 mM Hidroxiurea, 0.5 mM Busulfan y 2.5 mM Imatinib. La expresión de Evi1-1 se analizó por RT-PCR en las muestras del diagnóstico y por QRT-PCR en los seguimientos y en los RNA procedentes de cultivos.

Resultados: Pacientes: 22 pacientes (61%) fueron positivos en el momento del diagnóstico (20 en FC y 2 en CB), lo que supone una incidencia superior a la de otros trabajos. Los 20 en FC recibieron tratamiento con Imatinib y se observó durante el seguimiento la reducción de la expresión de Evi1 hasta niveles similares a los de sujetos sanos. En uno de los pacientes en CB al que se le realizó TMO alogénico, también se normalizó la expresión de Evi1. Destaca que en 2 de los 14 pacientes en los que Evi1 no fue detectable al diagnóstico se observó un aumento progresivo de la expresión coincidiendo con la transformación. Cultivos celulares: La expresión de Evi1 en K562 tras el tratamiento con los fármacos mencionados demostró que únicamente el Imatinib se asocia a una disminución de la expresión del gen, mientras que con los otros fármacos la expresión permanece invariable a pesar de que provocan la parada proliferativa de K562.

Conclusiones: a) Un porcentaje elevado de LMC sobreexpresan Evi1 en el momento del diagnóstico y coincidiendo con la CB, desapareciendo tras el tratamiento con Imatinib. b) La expresión de Evi1 disminuye paralelamente con la de Bcr-Abl y la pérdida de respuesta a Imatinib se asocia con su reaparición. c) El tratamiento de K562 con Imatinib induce una represión de EVI1, que no sucede con otros fármacos, sugiriendo que la expresión de Evi1 depende de la actividad de Bcr-Abl. d) La expresión de Evi1 podría ser un marcador del efecto antileucémico de fármacos con actividad anti TK como el Imatinib.