

## ACTIVACIÓN DE LA VÍA DE TRANSMISIÓN DE SEÑALES FOSFATIDIL INOSITOL3/AKT MEDIANTE FOSFORILIZACIÓN EN SERINA 473 EN LEUCEMIAS AGUDA MIELOBLÁSTICAS

J Serrano-López, V Martín-Palanco, J Serrano, J Sanchez-García, R Rojas, C Martín, S Tabares, J Casaño, C Herrera y A. Torres.

*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Introducción:** La proliferación, diferenciación y apoptosis de los precursores hematopoyéticos normales y leucémicos están regulados por señales externas que se transmiten al núcleo a través de las vías de transmisión intracelular incluyendo JAK/STAT, RAS/Raf/MEK/ERK y PI3/AKT. Esta última es activada cuando los residuos Treonina 308 y principalmente Serina 473 son fosforilados por PDK1 y PDK2 respectivamente. AKT fosforilada (pAKT) a su vez fosforiliza Bad, NF- $\kappa$ B, GSK/ $\beta$ -catenina, mTOR, caspasas y waf1, todo lo cual favorece la proliferación y resistencia a apoptosis. La activación constitutiva de la vía PI3/AKT es un hallazgo frecuente en las Leucemias Aguda Mieloblástica (LAM) siendo su importancia pronóstica controvertida.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos un total de 22 muestras de médula ósea (MO) de LAM obtenidas al diagnóstico. La edad de los pacientes fue 60.5 (rango: 12-85 años), sexo (8/14 V/H). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue  $20.2 \times 10^9/l$  (rango: 0.9-285). Los subtipos FAB fueron: M0=1; M1=5; M2=6; M3=5; M4=3; M5=2, y las alteraciones citogenéticas: t(15;17) en 5 casos, t(8;21) en 1, Cariotipo Complejo 4 casos, 2 Monosomía 7 y resto Cariotipo normal. La DTI-FLT3 y NPM-1 se documentó en el 25% y 15% respectivamente. Se incluyeron como control, 5 muestras de MO de donante sano. Se extrajeron proteínas citoplásmicas y nucleares mediante Q-proteome cell compartment kit. Para la detección de pAKT Ser473, se empleó AcMn anti-pAKT e inmunoblotting en gel de poliácridamida. Posteriormente se transfirieron a membrana de nitrocelulosa y fue revelada con ECL-plus Western Blotting Detection System por quimioluminiscencia en Chemigenius-2. Los resultados se normalizaron con la expresión de  $\beta$ -Actina.

**Resultados:** En 11 pacientes con LAM (50%), se detectó la presencia de pAKT Serina 473. 6 pacientes mostraron niveles altos de proteína fosforilada y 5 pacientes mostraron niveles bajos. En ninguna de las 5 muestras de médula ósea normal se evidenció banda de pAKT Ser 473. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes LAM pAKT+ y LAM pAKT- respecto a la edad, sexo, leucocitos al diagnóstico, blastos en médula ósea, cariotipo, grupo de riesgo citogenético, subtipo FAB y mutación NPM-1. Sin embargo, 4 de los 5 pacientes con LAM-M3 resultaron pAKT+, así como el 75% de los casos con DTI-FLT3. La tasa de Remisiones Completas también fue similar en ambos grupos, así como la tasa de fallo de tratamiento durante la inducción. No hubo diferencias estadísticamente significativas la duración de la remisión, ni la supervivencia general, permaneciendo vivos el 45% y 60% de los pacientes LAM pAKT- y pAKT+, respectivamente ( $P=0,670$ ).

**Conclusiones:** La activación de la vía PI3/AKT es un hallazgo frecuente en las LAM pero que podría carecer de carácter pronóstico independiente. Sin embargo, puede constituir una diana terapéutica para los tratamientos con inhibidores de señales.