

**XV CONGRESO DE HEMATOLOGÍA
V CONGRESO DE MEDICINA TRANSFUSIONAL**

**AMD3100 MOVILIZA BLASTOS DE LEUCEMIA AGUDA DESDE LA MÉDULA ÓSEA
A LA SANGRE PERIFÉRICA AUMENTANDO SU SENSIBILIDAD A QUIMIOTERAPIA.**

Nervi B¹, Holt M¹, Rettig P¹, Ritchey J¹, Prior J², Piwnica-Worms D², y DiPersio J¹.

Universidad Católica de Chile ¹, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA²

Relator : Bruno Nervi Nattero
E-mail : bnervi@med.puc.cl

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La quimioterapia convencional logra curar a menos del 40% de los adultos con leucemia aguda. La interacción de las células troncales hematopoiéticas (CTH) con células estromales y con la matriz extracelular del microambiente de la médula ósea (MO) regulan su tráfico a la sangre periférica (SP), su proliferación, supervivencia y diferenciación. El eje CXCR4/SDF1 es particularmente importante en esta migración. AMD3100 es un inhibidor competitivo de CXCR4 que produce una rápida y transitoria movilización de CTH a la SP.

MÉTODOS: Utilizamos un modelo de leucemia aguda producto del knock-in del gen PML/RAR α humano en blastocistos de ratón, para estudiar el rol de la interacción entre blastos de leucemia promielocítica (BLPM) con la MO normal, y su sensibilidad a quimioterapia. Los BLPM co-expresan CD34 y GR1, lo que permiten su identificación por citometría de flujo. Además realizamos la transducción de BLPM con un gen reportero que codifica luciferasa, que permite la identificación de blastos con imágenes de bioluminiscencia.

RESULTADOS: La inyección endovenosa (ev) de 10⁶ BLPM en ratones no condicionados y genéticamente compatibles (F1 129/B6) se acompaña de una rápida migración de blastos a la MO con un aumento en señal de bioluminiscencia (BL) en huesos largos, costillas, esternón y calota a los 4 días siguientes a la inyección de BLPM. Luego se produce una rápida expansión en bazo y los ratones mueren de leucostasis en el día 15. AMD3100 (5mg/kg/sc) produce una rápida y transitoria movilización de BLPM a la SP con una cinética similar a CTH normales. n=28 ratones fueron inyectados con 10⁶ BLPM ev. Luego de 12 días los ratones tenían en promedio 5% blastos en SP. Ocho ratones recibieron AraC (500mg/kg/día/sc) en los días 12 y 13, otros 8 ratones recibieron AraC + AMD3100 (5mg/kg/sc) 1 hora antes y 3 horas después de AraC. Seis ratones recibieron solo AMD3100 y 6 ratones control fueron observados. La señal de BL, leucocitos y blastos/ul SP en los días 19 y 23 fueron mas elevados en AraC versus AraC+AMD3100 (p<0.004) La supervivencia media para los grupos control, AMD, AraC, y AraC+AMD3100 fueron 18, 19, 23 y 30 respectivamente (p<0.0006). Inyectamos 4 ratones ev con 10⁶ BLPA, luego de 14 días los animales fueron sacrificados y cultivamos ex vivo BLPM obtenidos de tres distintos compartimentos, sangre, bazo y MO. Luego de 24 horas de cultivo con AraC 25ng/ml, la supervivencia de BLPA observada fue 25, 80 y 60% respectivamente (p<0.006). Repetimos el mismo experimento, pero realizamos una selección positiva de BLPM (selección magnética utilizando Ac antiCD34). La supervivencia de BLPM aislados de sangre, bazo y MO fue 32, 30 y 34% respectivamente (p=NS).

CONCLUSIONES: CXCR4/SDF1 es un regulador crucial en la relación entre leucemia y el medio ambiente de la MO. AMD3100 moviliza BLPM desde la MO a la SP y esta interrupción en la interacción entre BLPM y microambiente medular aumenta su sensibilidad a quimioterapia.