

Leucemia linfática crónica: Factores que regulan el egreso del clon leucémico de los nichos de supervivencia.

Mercedes Borge

*Becaria Postdoctoral de CONICET.
Laboratorio de Inmunología Oncológica
Instituto de Medicina Experimental (IMEX) - CONICET.
Academia Nacional de Medicina*

E-mail: mercedesborge@hotmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17
Número Extraordinario
XXI CONGRESO
Octubre 2013

El microambiente tumoral dentro de los órganos linfoides juega un rol clave en la patogénesis de la leucemia linfática crónica (LLC). El clon leucémico prolifera principalmente en los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo dentro de estructuras histológicas que reciben el nombre de centros proliferantes. Éstos se encuentran constituidos por células leucémicas proliferando en íntimo contacto con linfocitos T activados, muchos de ellos CD40L⁺, células estromales y células de estirpe mieloide tipo nodriza, llamadas *nurse-like cells* (NLC). Estas células del microambiente, a través del contacto celular, por ejemplo por la interacción del CD40L con la molécula CD40 que expresan los linfocitos leucémicos y a través de la producción de diversas citoquinas y quimiocinas anti-apoptóticas como la IL-4, el IFN γ o el CXCL12, brindan señales de supervivencia y proliferación a las células LLC favoreciendo la progresión de la enfermedad. Del mismo modo, la estimulación a través del BCR ocurre fundamentalmente en los

órganos linfoides y es capaz de promover la proliferación, supervivencia y retención del clon leucémico dentro de los nichos de supervivencia¹.

El reclutamiento de los linfocitos B hacia los órganos linfoides ocurre en distintas etapas secuenciales, controladas por la presencia de moléculas de adhesión y sus ligandos, y de quimiocinas y sus receptores. Por otra parte, la salida de los linfocitos B desde los órganos linfoides hacia la circulación, depende de la expresión del receptor S1PR1 y la interacción con su ligando la esfingosina-1-fosfato (S1P). Las células LLC expresan altos niveles de los receptores de quimiocinas CXCR4, CXCR5 y CCR7, cuyos ligandos regulan la entrada y el posicionamiento de los linfocitos en los órganos linfoides². Además, nuestro grupo demostró recientemente que las señales del microambiente tumoral reducen la expresión del S1PR1 en las células leucémicas y su respuesta al S1P, hecho que podría prolongar su estadía en los nichos de supervivencia³.

Dado que las señales presentes en los nichos de supervivencia protegen a las células leucémicas de la apoptosis inducida por diversos agentes quimioterápicos, muchas de las nuevas estrategias terapéuticas tienen como objetivo bloquear la interacción de las mismas con el microambiente tumoral a fin de hacerlas más susceptibles al tratamiento. Tal es el caso del inhibidor de CXCR4, el Plerixafor, y de los inhibidores de las proteínas quinasas Btk, Syk y PI3Kδ. El tratamiento de pacientes LLC con estas drogas promueve la movilización de las células LLC desde los tejidos linfoides hacia la sangre periférica, en el caso del Plerixafor inhibiendo la retención de la célula LLC mediada por el CXCL12, y en el caso de los inhibidores de quinasas por distintos mecanismos que involucran tanto al BCR como a los receptores de quimiocinas^{4,5}, y probablemente al S1PR1 (3). Inducir la salida de las células LLC de los nichos de supervivencia constituye un nuevo y atractivo blanco terapéutico para el desarrollo de terapias más efectivas y duraderas.

Bibliografía

1. F. Caligaris-Cappio, M. T. Bertilaccio, C. Scielzo, *Semin Cancer Biol*, (Jul 2, 2013).
2. P. Schrottner, M. Leick, M. Burger, *Ann Hematol* 89, 437 (May, 2010).
3. M. Borge *et al.*, *Manuscrito en revisión.*, (2013).
4. J. A. Burger, *Curr Opin Oncol* 24, 643 (Nov, 2013).
5. M. S. Davids, J. R. Brown, *Leuk Lymphoma* 53, 2362 (Dec, 2012).