

PAPEL DE NRF-2 EN LA RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA EN UNA LÍNEA CELULAR LINFOBLASTICA

Loaiza Ruiz B., Rojas del Castillo E., Valverde Ramírez M.

Instituto de Investigaciones Biomédicas-Depto. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, UNAM. C.P. 04510, México D.F. brenda_loaizamx@yahoo.com.mx Tel:56229177. Fax: 56229182.

Actualmente en nuestro país, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se trata con un protocolo a base de asparaginasa, vincristina, ciclofosfamida, dexametasona, doxorubicina, prednisona y metotrexato y algunas veces etoposido. De éstos, la vincristina, prednisona, dexametasona, etoposido y daunorubicina son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3 A4), CYP3A5, así como de la glicoproteína-P (MDR1). Por otra parte, los metabolitos del etoposido, daunorubicina y ciclofosfamida son sustratos de la glutatión S transferasa (GST). El etoposido, además, es glucuronidado por la UDP glucoronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (*Rocha et.al, 2005*). Es decir, estos agentes antineoplásicos son biotransformados por enzimas de fase II del metabolismo entre las que se encuentran la hemoxigenasa, algunas sulfotransferasas, GST, UGT, UDP, NADPH, NQO1. La expresión génica de estas enzimas antioxidantes y chaperonas moleculares es regulada por el factor de transcripción Nrf-2 a través de interacciones con sitios ARE (Elementos de Respuesta Antioxidante). En condiciones fisiológicas estables, Nrf-2 esta acoplado a Keap1, una proteína de unión a actina, la cual, al ser fosforilada por la vía de MAPK, P13K y PERK, libera a Nrf-2 el cual se transloca al núcleo donde se heterodimeriza con miembros de la familia de proteínas Maf (Maf-G y Maf-F), para unirse a las secuencias ARE tal como se muestra en la figura 1 (*Yu & Kensler et. al., 2005*).

De tal manera que con base en estos antecedentes, en este trabajo se evaluaron los cambios en la expresión de Nrf2 en células Molt4 (LLA) inducidos por el tratamiento con antineoplásicos empleados en la clínica para tratar este tipo de neoplasia. Debido a que Nrf2 es una proteína capaz de modular la actividad de enzimas antioxidantes de fase II, que disminuyen la efectividad del efecto antineoplásico de la terapia y una ausencia de expresión puede implicar el éxito del tratamiento. Para ello se mimetizó la terapia que se les aplica a pacientes adultos con LLA en el Hospital General de México en el modelo celular Molt4, en el cual se determinaron marcadores de proliferación correlacionándolos con los niveles de expresión de Nrf2. En este modelo celular fue posible establecer cambios en la expresión de Nrf-2 en respuesta a la quimioterapia.

Bibliografía

- **X. Yu, T. Kensler**, *Nrf2 as a target for cancer chemoprevention*. Mutation Reserch Mutat Res. 2005 Dec 11;591(1-2):93-102. Epub 2005 Jul 28.
- **J.C. Rocha, C. Cheng, Liu, Kishi**, *Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 15 june 2005, Volume 105, Number 12; 4752-4758.

