

CO-029

LA LINFOCITOSIS INDUCIDA TRAS LA TOMA DE DASATINIB SE ASOCIA CON LA INHIBICIÓN DE LA MIGRACIÓN LINFOCITARIA Y MODIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS, Y DICHA INHIBICIÓN PARECE ESTAR ASOCIADA A UNA RESPUESTA PRECOZ. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ENSAYO CLINICO FASE 2 DASAPOST.

García Gutiérrez V1, Colom B2, Kreutzman A3, Casado LF4, Sanchez Guijo F5, Ayala R6, Boqué C7, Xicoy B8, Montero I9, De Paz R10, Soto C11, Martínez J6, Muñoz C6, Steegmann Juan L12 *1Hospital Universitario Ramon y Cajal; Madrid; 2Instituto de Investigación Sanitaria Princesa; Servicio de Inmunología; Hospital Universitario de la Princesa; Madrid; 3Instituto de Investigación Sanitaria Princesa; Servicio de Inmunología; Hospital Universitario de la Princesa; Madrid; 4Hospital Virgen de la Salud; Toledo; 5Hospital Universitario de Salamanca; Salamanca; 6Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid; 7Hospital Duran i Reynals; Barcelona; 8Hospital Germans Trias i Pujol; Barcelona; 9Hospital Universitario Virgen del Rocío; Sevilla; 10Hospital Universitario La Paz; Madrid; 11Hospital Povisa; Vigo; 12Servicio de Hematología; Hospital Universitario de la Princesa; IIS-IP Madrid.*

Introducción: El papel de dasatinib en pacientes con LMC con criterios de respuesta subóptima tardía (RCC sin RMM) no ha sido aún evaluado. Se desconocen los motivos por los que dasatinib produce un aumento de linfocitos en sangre periférica tras la toma. Nuestro objetivo es estudiar la eficacia y seguridad de dasatinib en pacientes con respuesta subóptima, la posible relación entre la toma de dasatinib, la capacidad de migración linfocitaria, y como ésta podría correlacionarse con la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Presentamos datos preliminares del ensayo clínico fase II DASAPOST (NCT01802450) de 18 pacientes tratados con dasatinib tras respuesta subóptima tardía con imatinib. Hemos estudiado muestras de los pacientes antes y después de la toma de tratamiento y posteriormente en el mes 3 (t3) y 6 (t6). Junto con determinaciones para medición de respuesta molecular mediante RT-PCR en laboratorio centralizado se realizó un estudio completo de migración linfocitaria, incluyendo inmunofenotipo (CD 45, CD3, CD8, CD16, CXCR3, CXCR4, CD56 and CCR7), estudio de migración mediante quimiocinas CXCL10, CCL19+CCL21, CXCL12 y concentraciones plasmáticas de CXCL10 por ELISA.

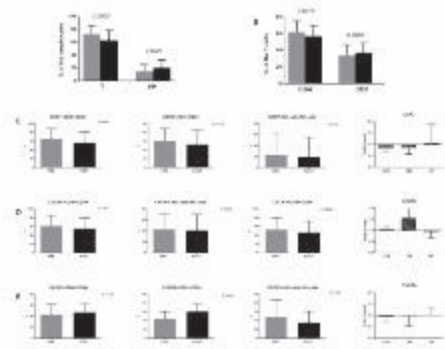


Figura 1. La primera toma de dasatinib varía la proporción de los receptores de quimocinas en las células T. Las muestras sanguíneas fueron sacadas antes [pre] y 2 horas después de la toma de dasatinib [post] (n=17). (A) La toma de dasatinib se relacionó con un aumento de células NK y disminución de células T. Posteriormente, dasatinib produjo un incremento en células CD8+ y disminución de CD4+ de la población de células T total. (B) El porcentaje tanto de CCR7 y CXCR4 fue menor en CD4+ and CD8+ en muestras post, mientras que no se observaron cambios en la población NK. (C, E). Sin embargo, el porcentaje de CXCR3 que expresa las células T aumentó en las muestras post. (D).

Figura 1.

Resultados: La probabilidad de alcanzar RMM (objetivo principal del estudio) y RM4.5 tras 6 meses de tratamiento fue de 85% y 42% respectivamente. Dasatinib fue bien tolerado, observándose únicamente un 16% de discontinuaciones por efectos secundarios. Hemos observado un aumento significativo de células NK y disminución de células T (a expensas de incremento de CD8+ y disminución de CD4+) tras la toma de dasatinib. El porcentaje de CCR7 y CXR4 fue menor en células T CD4+ y CD8+ en muestras post, mientras que el porcentaje de CXCR3 en células T aumentó (figura 1), lo que podría sugerir que dasatinib disminuye la capacidad de migración a órganos linfoides secundarios. Observamos cómo tanto la toma de dasatinib como el tratamiento prolongado aumenta los niveles plasmáticos de CXCL10 (figura 2). Dividimos los pacientes en función de movilizadores o no, observando en los movilizadores menor porcentaje de CD4+ y dicha proporción fue inferior tras la toma de dasatinib. CD8+ se incrementó en los movilizadores. La migración de CCL19+21 y CXCL10 en CD4+ y CD8+ fue significativamente inferior únicamente en el grupo de movilizadores. Igualmente, estudiamos la correlación entre la migración linfocitaria y la respuesta al tratamiento, observando como en t0 los pacientes tuvieron similar capacidad de migración hacia CCL19+21 y CXCL10 en las muestras post, mientras que en t3 los pacientes que alcanzaron RM mostraron una menor capacidad migratoria hacia CCL19+21 en comparación con el grupo de pacientes que alcanzó RMM (figura 3).

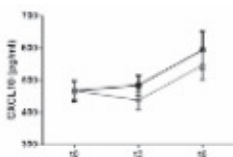


Figura 2. La toma de dasatinib y el tratamiento prolongado de dasatinib aumenta los niveles plasmáticos de CXCL10. Concentraciones plasmáticas de CXCL10 (P-10) determinadas mediante ELISA en cada momento (t0, 3 y 6 meses tras el inicio de dasatinib) de las muestras pre [pre] y post [post] de 11 pacientes.

Figura 2.

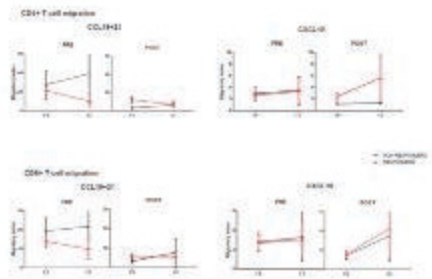


Figura 3. Correlación entre la capacidad migratoria y la respuesta al tratamiento. Los porcentajes fueron obtenidos en 2 grupos en función de la respuesta molecular en el momento T3. La capacidad de migración celular hacia CCL19+21 y CCL21 se muestra como índice de migración. En 10 ambos grupos de pacientes se determinó capacidad de migración similar hacia CCL19+21 y CCL21 en muestras pre-tratamiento. Los investigadores midieron capacidad de migración hacia CCL19+21 en T3. Se observó un efecto a los no-respondedores que aumentaron su pre-migración. La migración hacia CCL19 antes de la toma en ambos grupos es similar en T0 y T3 de acuerdo con los resultados. Células T CD4+ y CD8+ de respondedores en muestras post-tratamiento migran más en T3, y estos cambios se vieron únicamente en los CD4+ T CD8 de los no respondedores.

Figura 3.

Conclusiones: Hemos mostrado por primera vez, como dasatinib es una opción eficaz y segura en pacientes con criterios actuales de “alarma” tras tratamiento con imatinib. De igual forma hemos mostrado como la linfocitosis inducida por dasatinib está asociada a la inhibición de la migración de las células T hacia CCL19 y CCL21, las cuales controlan la migración hacia órganos linfoides secundarios. Esta propiedad de dasatinib está en relación con la obtención de RMM y pudiera reflejar una respuesta inmunológica frente a la LMC.