

Aumento della differenziazione indotta dal fenilbutirrato delle cellule di leucemia mieloide utilizzando l'acido trans retinoico. *di Yu KH, Weng LJ, Fu S, Piantadosi S, Gore SD.*

Fonte: *Leukamia*. 13(8):1258-65, 1999 Aug.

ABSTRACT:

Nonostante l'evidenza preliminare dell'attività clinica del fenilbutirrato (PB) nel trattamento dei neoplasmi mieloidi, è difficile mantenere i livelli terapeutici del PB (sopra 0.5 mM) al di sotto ED50 di 1-2 mM. Abbiamo studiato l'impatto della combinazione di PB con l'acido trans retinoico (ATRA) sulla linea di cellule di leucemia mieloide ML-1. L'ATRA aumentò la differenziazione indotta dal PB, l'arresto del ciclo delle cellule e l'apoptosi. L'ATRA aumentò l'induzione da parte del PB del marcatore mielomonocitico CD11b a tutte le dosi di ATRA testate (0.0025-1 microM). Sebbene l'ATRA non influì in maniera significativa sul ED50 del PB, la combinazione di ATRA (1 microM) e PB (0.5 mM) aumentò la presenza di CD11b, indotta dal PB, di 8-fold. Rispetto al solo PB, questa combinazione di ATRA e PB indusse un maggior arresto del ciclo delle cellule (fase S 14% vs. 38%; fase G0/G1 72% vs. 52%) e una maggior apoptosi (24% vs. 16% mediante esame TUNEL). Il trattamento con ATRA (0.5 microM) in combinazione con PB (0.5 mM) portò ad una maggior inibizione della formazione di colonie (4.8% vs. 48% inibizione). L'ATRA si combinò in maniera sinergica con il PB per aumentare la presenza di CD11b e inibire la formazione di colonie. Questa combinazione mostrò anche una significativa interazione in termini di inibizione della fase S. Comunque questa interazione variò in funzione della concentrazione dell'ATRA: antagonistica a basse concentrazioni di ATRA, sinergica ad alte concentrazioni. Questi dati suggeriscono che i retinoidi possono aumentare notevolmente l'attività citostatica e di differenziazione del PB, incrementando la potenza di questa sostanza in dosi clinicamente ottenibili.