

EL GEN SUPRESOR DE TUMORES WNT5A ESTÁ REGULADO EPIGENÉTICAMENTE EN LA LAL

V. Martín¹, A. Jiménez-Velasco², X. Agirre³, L. Cordeu³, A. Vilas-Zornoza³, E. San José-Eneriz³, L. Garate³, J.A. Castillejo¹, F. Prosper³, A. Heiniger², A. Torres¹, J. Román-Gómez¹

Hematología. ¹Hospital Reina Sofía. Córdoba. ²Hospital Carlos Haya. Málaga. ³Clínica Universitaria. Pamplona

Introducción: Wnt5a es un miembro de la familia de proteínas Wnt, que a través de la ruta de señales "no canónica" Wnt/Ca⁺⁺, suprime la expresión de ciclina D1 y antagoniza la proliferación de células B, sugiriendo que actúa como un gen supresor de tumores en la leucemogénesis linfóide. Aunque nuestro grupo ha demostrado que la metilación de los genes antagonistas de la vía "canónica" Wnt son cruciales en la activación constitutiva de la misma en la LAL (Blood 2007;109:3462-9), el papel exacto de la vía "no canónica" en esta enfermedad permanece por dilucidar.

Material y métodos: El estado de metilación del promotor Wnt5a se analizó mediante PCR específica de metilación y secuenciación en seis líneas celulares derivadas de LAL (TOM-1, NALM-20, MY, LOUCY, JOURKAT y TANOUE) y en 307 pacientes al diagnóstico. La expresión de transcritos de ciclina D1 y Wnt5a fueron estudiados mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. En 206 pacientes se había analizado previamente la metilación de 7 genes antagonistas de la vía "canónica" Wnt (Dkk3, sFRP1-2-4-5, Wif1 y Hdpr1).

Resultados: Wnt5a se encontró hipermetilado en todas las líneas celulares y en un 43% (132/307) de los pacientes con LAL. El estado hipermetilado de Wnt5a se asoció significativamente al descenso en la expresión de su ARNm ($p < 0.001$) y esta expresión pudo ser restaurada tras la exposición al agente desmetilante 5-Aza-2'-deoxicitidina. La metilación de Wnt5a estuvo asociada significativamente al perfil de metilación de los antagonistas de la vía "canónica" ($p = 0.003$). En adición, la hipermetilación y silencio transcripcional de Wnt5a se correlacionó positivamente con la sobre-expresión de ciclina D1 ($p = 0.002$). Esta sobre-expresión de ciclina D1 era independiente de la activación constitutiva de la vía "canónica" y fue capaz de potenciar los efectos de la misma. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a los 13 y 14 años respectivamente fue de un 59% y un 53% para los pacientes con Wnt5a no metilado, y de un 28% y un 31% para los pacientes hipermetilados ($p = 0.0003$ y $p = 0.003$). El análisis multivariante demostró que la metilación de Wnt5a era un factor pronóstico independiente en la predicción de la SLE ($p = 0.003$) y la SG ($p = 0.04$).

Conclusiones: Demostramos que Wnt5a, un posible supresor de tumores en LAL, está silenciado por metilación en esta enfermedad. Este evento epigenético tiene repercusión clínico-funcional regulando la sobre-expresión de ciclina D1 y confiriendo un pronóstico desfavorable en este grupo de pacientes.