

PAPEL DE LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA VÍA DE P53 EN LA PATOGENESIS Y PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A. Vilas-Zornoza^a, J. Román-Gómez^b, A. Jiménez-Velasco^c, B. Sáez^a, E. San José-Enériz^a, L. Garate^a, L. Cordeu^a, A. Heiniger^c, A. Torres^b, X. Agirre^a, F. Prósper^a

Hematología. ^aCIMA-Clínica Universitaria. Pamplona. ^bHospital Reina Sofía. Córdoba. ^cHospital Carlos Haya. Málaga

Introducción: *TP53* se encuentra mutado en el 50% de los tumores humanos, disminuyendo la frecuencia a un 2-5% en la LAL a pesar de tratarse de una enfermedad en la cual la regulación de la apoptosis se encuentra alterada. Este hecho, junto a los resultados descritos por nuestro grupo demostrando que la frecuente metilación simultánea de múltiples genes es un evento precoz que juega un papel muy importante en la patogénesis de esta enfermedad, nos sugiere que esta alteración epigenética puede afectar a distintos genes implicados en la vía p53 provocando indirectamente la inhibición de la actividad de *TP53* y de las vías de control del ciclo celular y apoptosis reguladas por el mismo.

Material y métodos: En este estudio hemos analizado la metilación de 17 genes implicados en la vía de p53 en líneas de LAL mediante secuenciación por bisulfito y MSP. Observamos que 9 genes presentaban una inapropiada metilación de su promotor, 6 de ellos implicados en la apoptosis, 2 en la regulación del ciclo celular y 1 en la regulación del propio *TP53*.

Tratamiento: El tratamiento con el agente desmetilante 5-aza-2'-deoxicitidina revirtió la metilación y la falta de expresión de estos genes. El análisis de los 9 genes en una serie de 307 pacientes de LAL al diagnóstico mediante MSP, reveló una metilación en todos menos en *CASP2* con una frecuencia del 40% para *POUF2*, 28% *LATS2*, 23% *APAF1*, 22% *ASPP1*, 20% *AMID*, 18% *TP73*, 11% *POUF1* y 8% *CDKN1C*, detectándose al menos un gen metilado en el 57% de los pacientes. Además, la metilación en estos genes se asoció significativamente a la presencia de un número elevado de WBC (41% vs 33%, p=0.01), al fenotipo T (50% vs 34%, p=0.001), a la presencia de reordenamiento TEL-AML1 (41% vs 21%, p=0.018) y a la ausencia de BCR-ABL1 (48% vs 20%, p=0.042). Los pacientes metilados presentaron una tasa de recaídas (62% vs 41%, p=0.004) y de mortalidad (60% vs 46%, p=0.038) significativamente superior a los pacientes no metilados. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 13 años y la supervivencia global (SG) a los 14 años fue de 27% y 26% para el grupo con metilación y 50% y 48% para el grupo de pacientes sin metilación de los genes analizados (p=0.0009 y p=0.04). El análisis multivariante demostró que la metilación de los genes implicados en la vía p53 es un factor pronóstico independiente para la SLE y SG tanto en la serie global (p=0.001 y p=0.042) como en el grupo de pacientes con LAL pediátrica (p=0.01 y p=0.02).

Conclusiones: demostramos por primera vez que a pesar de que *TP53* no presenta mutaciones, la vía p53 está inactivada en LAL debido a una inapropiada metilación de los genes que participan en ella y esta alteración se asocia significativamente con un mal pronóstico de la enfermedad.