

BAJOS NIVELES DEL GEN PML-RARA Y SOBREEXPRESIÓN DE LOS GENES FLT3 Y CXCR4 SE CORRELACIONAN CON MAL PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Chillón MC, Balanzategui A, Santamaría C, Sarasquete ME, Martín-Jiménez P, Alcoceba M, Hernández M, Armellini A, Vargas M, Ramos F^a, Guerras L^b, García-Sanz R, San Miguel JF, González M.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

^aComplejo Hospitalario de León, ^bHospital Clínico de Valladolid.

Introducción: La identificación de nuevos factores pronósticos en la leucemia promielocítica aguda (LPA) resulta fundamental ya que existe un 15-20% de pacientes que recaen. Sin embargo, la gran variabilidad que presentan estos pacientes en cuanto las características clínicas, morfológicas y genéticas dificulta la discriminación de grupos con distinto riesgo. Una de las alternativas es el análisis de los patrones de expresión génica en el momento del diagnóstico.

Objetivos: Investigar si la falta de respuesta en los pacientes con LPA y pronóstico adverso se debe a diferencias en la expresión tanto del gen PML-RARa como de genes implicados en la leucemogénesis o la resistencia a drogas.

Métodos: Se estudiaron 141 pacientes con LPA al diagnóstico. El análisis del gen PML-RARa se realizó mediante RQ-PCR con sondas TaqMan y se expresó en número de copias del gen de fusión normalizado (NCN) por cada 10^4 copias del gen control (ABL). Los análisis de expresión se realizaron mediante los *TaqMan Gene Expression Assays* (Applied Biosystems) y el método del incremento del ciclo umbral. Se incluyeron los genes: receptor tirosina quinasa FLT3, receptor de quimiocinas CXCR4, factores de crecimiento HGF y FGF13 y genes de resistencia a drogas MDR1 y MRP1.

Resultados: Se encontró asociación significativa entre baja expresión (NCN<3500) y características de mal pronóstico: mayor leucocitosis ($p<0.0001$), mayor porcentaje de blastos en MO ($p=0.001$) y SP ($p=0.001$) y niveles elevados de LDH ($p<0.0001$), así como una supervivencia más corta (SG $p=0.046$, SLE $p=0.005$) y mayor riesgo de recaída (25% vs 7%, $p=0.007$). Estos pacientes a su vez presentaron mayor incidencia de ITDs en FLT3 ($p=0.002$) y con mayor longitud ($p=0.001$). El análisis del inmunofenotipo reveló que los pacientes con NCN<3500 mostraron mayor incidencia de expresión de CD34 ($p=0.016$) y menor de CD15 ($p=0.006$). El estudio de expresión sólo demostró correlación entre el nivel de expresión de PML-RARa y de los genes HGF ($p=0.037$) y FGF13 ($p=0.009$), que se encontraban desregulados en pacientes con NCN<3500. En la serie global se encontró mayor expresión de FLT3 en los pacientes con ITD ($p=0.008$) y se asoció con peor pronóstico (SG $p=0.008$, SLE $p=0.027$). Además se demostró una SLE más corta para los que sobreexpresaban CXCR4 ($p=0.020$). No se encontró asociación entre expresión de MDR1 y MRP1 y el pronóstico. En el análisis multivariante se incluyeron: blastos en MO y SP, LDH, edad, NCN, FLT3-ITD y expresión de FLT3 y CXCR4; se asoció una SLE más corta con menor expresión de PML-RARa, ($p=0.014$) y mayor de FLT3 ($p=0.002$) y de CXCR4 ($p=0.021$).

Conclusiones: Nuestros datos confirman que el mal pronóstico de los pacientes bajos niveles de PML-RARa puede explicarse por la presencia de características clínicas adversas, mutaciones en FLT3 y fenotipo más inmaduro. Además, se demuestra que la sobreexpresión de los genes FLT3 y CXCR4 es un factor adverso con valor pronóstico independiente en la LPA.