

## ANÁLISIS DE MUTACIONES DE C-FMS EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

Such E<sup>a</sup>, Cervera J<sup>a</sup>, Valencia A<sup>a</sup>, García-Casado Z<sup>a</sup>, de Tomás E<sup>a</sup>, Luna I<sup>a</sup>, Martínez-Cañabate S<sup>a</sup>, Montava A<sup>a</sup>, Romero M<sup>a</sup>, Benlloch L<sup>a</sup>, Gomis F<sup>a</sup>, Senent L<sup>a</sup>, MA Sanz<sup>a</sup> and GF Sanz<sup>a</sup>.

*<sup>a</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

**Introducción:** La diferenciación de los macrófagos es controlada por CSF-1 (lineage-specific growth macrophage colony stimulating factor-1), que actúa uniéndose al receptor de membrana (CSF-1Rs) codificado por el proto-oncogén *c-fms*. El gen *c-fms* está localizado entre las regiones 5q33.2 y 5q33.3 y codifica una glicoproteína transmembrana de 972 aminoácidos con actividad tirosín-cinasa. Además, recientemente ha sido demostrado que *c-fms* es sensible a imatinib a dosis terapéuticas (Dewar *et al.* 2005). Estudios previos empleando sondas ASO (allele-specific oligonucleotide) sugieren que *c-fms* juega un importante papel en la leucemogénesis, y muestran mutaciones puntuales en los codones 301 y 969 del gen en aproximadamente un 15% de los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y un 18% en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (Ridge *et al.*, 1990; Tobal *et al.*, 1990), siendo más común en aquellas leucemias caracterizadas por una diferenciación monocítica. Sin embargo, estudios posteriores (Shepherd *et al.*, 1990; Springall *et al.*, 1993; Misawa *et al.*, 1997; Abu-Duhier *et al.*, 2003) utilizando métodos de secuenciación directa no han encontrado este tipo de mutaciones en SMD o LMA.

**Objetivos:** Con el fin de clarificar la implicación de las mutaciones en *c-fms* en Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), hemos estudiado las secuencias codificantes de los exones que contienen los codones 301 y 969 del gen mediante secuenciación directa en 30 pacientes con LMMC.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado médula ósea de 30 pacientes con LMMC al diagnóstico [26H/4M; media de edad: 70 años (extremos: 52-90); mediana de leucocitos: 22x10<sup>9</sup>/L (extremos: 2.4-170); mediana de Hb: 11g/dL (extremos: 6.5-14.7); y mediana de plaquetas: 196x10<sup>9</sup>/L (extremos: 4-928)]. El DNA genómico fue amplificado mediante cebadores específicos para *c-fms* (301F: 5'-gggactggatcaatgggtgg-3', 301R: 5'-gtcccaggtagggtccagttaaaa-3'; 969F: 5'-ctgacctgcgagcaa-3', 969R: 5'-ccccgtgtcgcccatcc-3'). El producto de PCR fue purificado mediante procedimientos estándar y secuenciado usando el ABI PRISM 310 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). El análisis de la secuencia se correlacionó con el GeneBank Accession NP\_005202.2. Como control negativo se usó médula ósea de donantes sanos.

**Resultados:** En el análisis de las secuencias del gen *c-fms* no se encontraron mutaciones en los codones 301 y 969 en ninguno de los 30 pacientes estudiados.

**Conclusiones:** No hemos podido detectar las frecuencias previamente descritas de mutaciones de *c-fms* en pacientes de LMMC. Nuestros resultados sugieren que las mutaciones en los codones 301 y 969 del gen *c-fms* son un evento raro en la LMMC y, en consecuencia, no parecen jugar un papel significativo en la patogenia de estas neoplasias.

*Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las becas: FIS 05/1224, RTICC RD06/0020/0031 y BEFI 03/200*