

## ALTERACIONES DE LOS GENES VHL, RB Y CDKN2A EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

R. Burgos<sup>a</sup>, J.L. García<sup>a</sup>, A. Rodríguez<sup>a</sup>, E. Lumbreras<sup>a</sup>, C. Robledo<sup>a</sup>, M. del Rey<sup>a</sup>, Martín<sup>b</sup>, T. Prieto<sup>b</sup>, R. Benito<sup>a</sup>, J.M. Hernández<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>CIC, <sup>b</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades en las se desconocen la mayoría de las alteraciones genéticas y en las que se carece de marcadores genéticos en casi todos los casos. Recientemente en su tratamiento se incluyen fármacos demetilantes, por lo que el estudio de los mecanismos genéticos y epigenéticos en los SMD es especialmente relevante.

**Objetivo:** Describir alteraciones del genoma que permitan identificar marcadores relacionados con los SMD e identificar rutas alteradas que permitan comprender la biología celular en estas patologías.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 32 pacientes: 3 con anemia refractaria (AR), 5 AR con sideroblastos en anillo (ARS), 4 con síndrome 5q-, 7 con citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), 4 AR con exceso de blastos (AREB) y 9 con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). El ADN se obtuvo de células mononucleadas de MO, separadas por gradiente de densidad (ficoll). Para verificar la presencia de islas CpG metiladas, se usó la técnica de amplificación de sitios metilados por PCR dependiente de la unión de sonda (MS-MLPA). Para valorar la ganancia génica, los resultados fueron normalizados con regiones control y los datos obtenidos fueron comparados frente a un ADN normal. Se analizaron b5 genes relacionados con tumores: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *TP53*, *PTEN*, *MGMT*, *PAX5A*, *CDH13*, *TP73*, *WT1*, *VHL*, *GSTP1*, *CHFR*, *ESR1*, *RB*, *MSH6*, *THBS1*, *IGSF4*, *STK11*, *ASC*, *PAX6*, *CDKN2A*, *GATA5*, *RARB* y *CD44*.

**Resultados:** Más de la mitad de los enfermos (56%) tenían alteración en alguno de los genes estudiados. Los genes afectados con mayor frecuencia fueron: *CDKN2A* (3a%), *VHL* (b5%), *RB* (ab%), además 3 casos presentaron metilación en los genes *PAX5A*, *MSH6* o *RARB*. Diez casos presentaron ganancia del gen *CDKN2A* (1 AR, 2 ARS, 2 CRDM y 5 LMMC) de los cuales 3 también mostraron ganancia del gen *VHL* (1 ARS y 2 LMMC). Cinco enfermos (16%) mostraron metilación del gen *VHL* (2 AR, 1 ARS, 1 AREB, 1 de LMMC) y exceptuando el caso con la AREB, todos los demás presentaron también metilación del gen *RB*. Los pacientes con síndrome 5q- no mostraron alteraciones. El gen *CDKN2A* participa en el ciclo celular y puede perderse en algunas neoplasias hematológicas, aunque su implicación en los SMD es menos conocida. El gen *VHL* se encuentra alterado en el síndrome de von Hippel-Lindau y en la poliglobulia familiar. Su actividad ha sido relacionada con el control de la respuesta a hipoxia, por lo que su metilación podría ser responsable de la activación del gen *VEGF*, incrementando la angiogénesis.

**Conclusiones:** El uso de la MS-MLPA ha puesto de manifiesto la presencia de alteraciones génicas (ganancias) y epigenéticas (metilación) en más de la mitad de los enfermos con SMD, por lo que podría ser una metodología que ayudará al diagnóstico de estos procesos y seleccionar enfermos susceptibles de tratamientos con fármacos demetilantes.