

PERFIL DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LLC

M. Gómez-Benito^a, I. Cristóbal^a, M. Valgañón^a, E. Bandrés^a, N. Marcotegui^a, P. Giraldo^b, M.J. Calasanz^a, M.D. Otero^a

^aCentro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona y ^bServicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: En la LLC, el curso clínico y el pronóstico son extremadamente variables. Aunque en los últimos años se han identificado parámetros biológicos que permiten predecir el curso clínico y la respuesta a los tratamientos, todavía se desconocen los eventos que conducen a la transformación tumoral. Se ha sugerido que las principales alteraciones en LLC podrían ocurrir a nivel transcripcional / post-transcripcional, como consecuencia de alteraciones en expresión de los microRNAs (miRNAs). Los miRNAs son RNAs pequeños (19-22 nt) no codificantes, que actúan regulando la expresión génica al unirse a mRNAs diana e impedir su traducción.

Pacientes y métodos: Hasta ahora se han definido diferentes perfiles de expresión de microRNAs en LLC, con resultados no concordantes. Así, Calin et al., (PNAS, 2004) estableció un perfil de 55 microRNAs expresados de modo diferencial entre células de LLC y células CD5+ purificadas a partir de anginas pediátricas, usando un microarray de microRNAs. Entre las alteraciones más importantes observaron la disminución de niveles de miR-213 y el aumento de niveles de miR-183, miR-190 y miR-24-1. Recientemente, Fulci et al., (Blood, 2007) ha descrito un nuevo perfil de microRNAs, esta vez comparando células de pacientes de LLC con células CD19+ de donantes sanos y utilizando una técnica de clonaje, que consiste en el aumento de expresión de miR-21, miR-150 y miR-155 y la disminución de miR-92 y miR-222. Las diferencias entre ambos estudios pueden deberse, bien a las distintas técnicas empleadas, bien al uso de diferentes tipos celulares como controles sanos. En cualquier caso, estas diferencias nos hacen pensar que todavía queda mucho por saber acerca de los microRNAs y la LLC.

Resultados: En nuestro estudio hemos cuantificado la expresión de 157 microRNAs por PCR en tiempo-real en células mononucleares de sangre periférica de pacientes de LLC (todos ellos bien caracterizados genéticamente) y de donantes sanos. Tras normalizar los datos con un control interno (U6B) y realizar un análisis estadístico se ha detectado una disminución en la expresión del miR-154, miR-199, miR-224, miR-299 y miR-370, y un aumento de expresión del cluster miR-96 y miR-183, de miR-155 y miR-210 en las células de los pacientes con LLC. Este perfil de expresión ha resultado ser independiente de las alteraciones citogenéticas y del estatus IgVh de los pacientes. Sólo los niveles del miR-155, al que se le ha definido como un oncogén, parecen correlacionar con la respuesta de los pacientes al tratamiento con fludarabina.

Conclusiones: Como conclusión, mediante este trabajo hemos obtenido un patrón de expresión de microRNAs en sangre periférica que puede ser útil en el diagnóstico de la LLC y en su monitorización.