

## ESTUDIO MEDIANTE DHPLC DEL PERFIL MUTACIONAL DE LOS GENES SYK Y ZAP70 EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS BCR-ABL NEGATIVOS

Aranaz P, Hurtado C, Ormazábal C, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

*Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra*

**Introducción:** Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPCs) *BCR-ABL* negativos son un conjunto heterogéneo de desórdenes clonales caracterizados por la proliferación excesiva de células de uno o más linajes mieloides. En la actualidad se clasifican en clásicos (policitemia vera -PV-, trombocitemia esencial -TE- y mielofibrosis idiopática -MFI-), y atípicos (que agrupan a varias entidades clínicas). Todos ellos presentan similitudes clínicas y la ausencia, a nivel molecular, del transcrito de fusión *BCR-ABL*. En los últimos años, la descripción de mutaciones activantes en genes como *JAK2* y la caracterización de nuevos transcritos de fusión, que afectan fundamentalmente a genes codificantes de proteínas con actividad tirosínquinasa (TKs), está clarificando la patogénesis de este tipo de enfermedades, ayudando a su diagnóstico, clasificación y manejo clínico.

En este trabajo hemos analizado mediante dHPLC el espectro mutacional de parte de los genes de la familia Syk, *SYK* y *ZAP70* codificantes de TK citoplasmáticas. Ambos genes codifican proteínas con una estructura común: un dominio catalítico quinasa en el extremo C-terminal y dos dominios SH2 (*Src* *homology*), de interacción con proteínas en el extremo N-terminal. Se han descrito alteraciones de ambos genes en varias neoplasias hematológicas. *SYK* se encuentra fusionado con *ITK* en t(5;9)(q33;q22) en un caso de linfoma de células T, y con *ETV6* en un síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12). Además su expresión se encuentra alterada en algunas células pro-B de LLA pediátricas. *ZAP70* se encuentra sobreexpresado en algunos casos de LLC y su baja expresión se ha asociado a inmunodeficiencia combinada severa.

**Material y métodos:** Se han analizado muestras de 133 pacientes con SMPCs *BCR-ABL* negativos (96 TE, 19 PV, 7 MFI y 11 con SMPC atípicos) recogidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. Ninguno de ellos presentan la fusión *BCR-ABL1* ni la mutación V617F en *JAK2*. Además, con objeto de analizar la frecuencia de los polimorfismos encontrados en la población normal se incluyeron en el análisis 21 muestras control. Para este análisis se han amplificado mediante PCR cada uno de los exones correspondientes a los dominios funcionales SH2 y TK, estos productos se han analizado mediante dHPLC y se han secuenciado aquéllos que presentaban perfiles de elución diferentes a las muestras consideradas como normales.

**Resultados y conclusiones:** No se han encontrado mutaciones en los genes *SYK* y *ZAP70* en las regiones analizadas en las muestras seleccionadas que justificasen la enfermedad. Los perfiles anómalos encontrados se han debido en todos los casos a polimorfismos presentes también en el grupo control en frecuencias similares estadísticamente.

*Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS PI040037), de los Proyectos PIUNA de Investigación de la Universidad de Navarra(Lines especial) y de la Fundación CajaNavarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)*