

ARRAYS DE SNPS Y PERFIL DE EXPRESIÓN DE MIRNAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y CARIOTIPO NORMAL

Vicente, I. Vázquez, E. Bandrés, N. Marcotegui, G. Rivell, I. Cristóbal, C. Carranza, M.J. Larrayoz, M.J. Calasanz, M.D. Otero

Departamento de Genética. Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción: Las leucemias mieloides agudas (LMA) surgen como consecuencia de alteraciones genéticas adquiridas en células progenitoras hematopoyéticas. Los casos con cariotipo normal representan más del 40% de todas las LMA y se incluyen en el grupo de pronóstico intermedio. Por ahora, estos casos carecen de pautas de tratamiento bien definidas.

Objetivos: Analizar mediante arrays de SNPs (Affymetrix 50K) y cuantificación de la expresión de 157 microRNAs maduros mediante PCR a tiempo real una serie de 47 pacientes con LMA y cariotipo normal molecularmente bien caracterizados.

Resultados: Quince de los 47 pacientes analizados no presentaron cambios (32%). Identificamos 10 casos con regiones de delección y /o duplicaciones crípticas (21%) y 28 casos (60%) con pérdida de heterocigosidad (LOH) por disomía uniparental parcial (DUP). Algunas de estas regiones con LOH fueron recurrentes localizándose en regiones frecuentemente delecionadas o reordenadas en LMA: 4q21.21-q35.2 (5 casos), 5q23.1-5q31.1 (2 casos), 7q22.1-q32.1 (5 casos), 11q23.3-11q24.2 (2 casos), and 13q12-q22.1 (7 casos). Encontramos que dos casos con LOH en 13q12 presentaban mutación homocigótica de FLT-3. El Test Exacto de Fisher demostró que no había asociación ($p > 0.05$) entre la presencia de LOH y las variables con significado pronóstico en LMA. Esto sugiere que la presencia de LOH por DUP no tendría impacto en la supervivencia de los pacientes, sin embargo, la LOH por DUP podría llevar a alteraciones en los niveles de expresión de genes improntados asociándose a patrones génicos de expresión específicos. Al mismo tiempo realizamos el perfil de expresión de 157 microRNA maduros en 28 pacientes y 3 individuos normales. Encontramos menor expresión de los microRNAs: miR-198, miR-211, miR-139, miR-302b, miR-127, miR-214, miR-182*, miR-205, miR-105, miR-138 and miR-204, mientras que los microRNAs miR-374, miR-181a, miR-181b, miR-146, miR-210, miR-34a, miR-213, miR-219, miR-155, miR-17-5p y miR-30e presentaban una mayor expresión.

Conclusión: Hemos identificado un perfil de expresión diferencial de miRNAs, los más significativos estadísticamente parecen ser los miR-155, miR-17-5p, miR-181a y miR-181b. Nuestros resultados confirman que la prevalencia de LOH por UPD en este subgrupo es elevada (60% en nuestra serie). La presencia de LOH no parece estar asociada a pronóstico, aunque sería necesario confirmarlo en una serie mayor. Hemos delimitado un subgrupo de pacientes que no presentan ningún tipo de alteración, confirmando que la subclasificación de los pacientes con LMA y cariotipo normal debería de llevarse a cabo a nivel molecular, incluyendo la expresión diferencial de microRNAs.