

LA DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL MICRORNA HSA-MIR-10A EN PACIENTES CON LMC ES INDEPENDIENTE DE LA ACTIVIDAD DEL ONCOGEN BCR-ABL1 Y GUARDA RELACIÓN CON LA REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN EN CÉLULAS BCR-ABL1

X. Agirre^a, A. Jiménez-Velasco^b, E. San José-Enériz^a, L. Garate^a, E. Bandres^a, L. Cordeu^a, B. Sáez^a, G. Navarro^b, A. Vilas-Zornoza^a, I. Pérez-Roger^c, J. García-Foncillas^a, A. Torres^d, A. Heiniger^b, M.J. Calasanz^e, J. Román-Gómez^d, F. Prósper^a

^aCIMA/Departamento de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. ^bDepartamento de Hematología, Hospital Carlos Haya, Málaga. ^cDepartamento de Química, Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Cardenal Herrera CEU, Moncada. ^dDepartamento de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ^eDepartamento de de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona.

Los microRNAs (miRNAs), conforman un grupo de genes de RNA no codificante, con una longitud de 18-25 nucleótidos y que regulan negativamente la expresión de genes a nivel post-transcripcional. Estudios recientes han descrito una expresión anormal de los miRNAs en distintos tumores sólidos y hematológicos, pudiendo funcionar tanto como oncogenes como supresores de tumores. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar el perfil de expresión de miRNAs en pacientes con LMC y su posible relación con el desarrollo y progresión de esta enfermedad.

Métodos y resultados: el análisis de la expresión de 157 miRNAs se ha realizado mediante Q-RT-PCR utilizando el kit "TaqMan MicroRNA Assay" (Applied Biosystems) en células mononucleadas (MNC) y CD34+ de pacientes con LMC, demostrando en estas una expresión disminuida de los miRNAs hsa-miR-10a, hsa-miR-150 y hsa-miR-151 y una expresión aumentada del hsa-miR-96 en comparación con las células MNC y CD34+ de donantes sanos. Además, hemos comprobado que la disminución de la expresión del hsa-miR-10a es independiente de la actividad del oncogen BCR-ABL1 y que la re-expresión e inhibición de este miRNA en células de líneas de LMC regula la proliferación celular, disminuyéndola o aumentándola respectivamente, y la expresión del factor de transcripción USF2. El análisis en un grupo de 85 pacientes de nuevo diagnóstico con LMC, demostró que la expresión del hsa-miR-10a está disminuida en un 71% de los casos mientras que la expresión de USF2 está aumentada en un 60%, asociándose significativamente la disminución de la expresión del hsa-miR-10a con la sobreexpresión de USF2 (P=0.004).

Conclusión: nuestros resultados indican que la disminución de la expresión del hsa-miR-10a puede contribuir en el desarrollo de la LMC y sugiere que la regulación de la expresión del hsa-miR-10a y sus genes diana puede tener un efecto terapéutico en el tratamiento de la LMC.