

HIPERMETILACIÓN ABERRANTE DEL PROMOTOR DE APAF-1 EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LMA DE NOVO

Valencia A^a, Cervera J^a, Such E^a, Casado-García Z^a, de Tomás E^a, Moscardó F^a, Bolufer P^b, Barragán E^b, Sanz. MA^a.

^aServicio de Hematología y Hemoterapia. ^bLaboratorio Biología Molecular, Departamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: Apaf-1 (apoptotic protease activating factor 1), es una proteína de señalización implicada en la activación de Caspasa 9. Al inicio del proceso apoptótico, Apaf-1 se libera de Bcl-2 quedando libre en el citosol, dónde forma el complejo apoptosoma junto 9, en presencia de dATP y el citocromo C citosólico. Esta asociación finalmente provoca la activación de Caspasa 9 y la consiguiente activación de Caspasa 3, uno de los mediadores esenciales de la apoptosis. Se ha descrito la inactivación del gen *Apaf-1* por hipermetilación en melanoma maligno, siendo potencialmente reversible con el empleo de agentes desmetilantes.

Estos mismos hallazgos se han descrito en diferentes neoplasias, lo que apunta a la posibilidad de que cambios en el gen *Apaf-1* pueden tener un papel en la patogénesis de muchos tumores. Además, en varias líneas celulares de leucemia y linfoma se ha demostrado recientemente que el silenciamiento por metilación es un mecanismo de inactivación de *Apaf-1* (Furukawa et al. Mol Cancer Res 2005;3(6):325).

Pacientes y métodos: Con el fin de investigar la incidencia y valor pronóstico en Aguda (LMA), hemos analizado la metilación anormal de *Apaf-1* en 88 pacientes diagnosticados de LMA *de novo*, mediante PCR específica de metilación (MSP) (Herman et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1996; 93:9821). Las muestras de ADN fueron recogidas mediante aspiración de médula ósea en el momento del diagnóstico. Las principales características de los pacientes fueron las siguientes: 48H/40M; mediana de edad: 61 años (extremos, 18-88 años); subtipo FAB: 0 M0, 18 M1, 23 M2, 10 M4, 15 M5, 14 M6, 1 M7, 2 desconocido.

Resultados: La metilación aberrante de *Apaf-1* fue detectada en 19 pacientes (22%), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en las características clínico-biológicas entre estos pacientes y los que no presentaban metilación. Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global y riesgo de recaída entre ambos grupos.

Conclusiones: En conclusión, de acuerdo con estudios previos llevados a cabo en líneas celulares de LMA, la hipermetilación aberrante del promotor de *Apaf-1* es un evento frecuente (22%) en pacientes con LMA *de novo*. Sin embargo, no parece guardar relación con ninguna característica clínico-biológica o conferir peor pronóstico. El interés de este hallazgo para el tratamiento con agentes hipometilantes deberá ser determinado en futuros estudios.

Trabajo financiado parcialmente por las becas: BEFI 03/200, FIS PI030400, FIS 060657 y RTICC RD06/0020/0031