

LA SOBRE-EXPRESIÓN POR HIPOMETILACIÓN DEL GEN HAGE CONSTITUYE UN FACTOR PRONÓSTICO RELEVANTE EN LA LMC

V. Martín^a, J. Roman^a, A. Jiménez^b, X. Agirre^c, J.A. Castillejo^a, L. Garate^c, E. San José^c, L. Cordeu^c, G. Navarro^b, V. Arqueros^a, J.R. Molina^a, F. Cervantes^d, F. Prósper^c, A. Heiniger^b y A. Torres^a

Hematología ^aHospital Reina Sofía. Córdoba, ^bHospital Carlos Haya. Málaga, ^cClínica Universitaria. Pamplona. ^dHospital Clinic. Barcelona.

Los antígenos testiculares del cáncer (ATC) constituyen dianas para la inmunoterapia específica de tumores. Aunque los genes ATC solo se expresan fisiológicamente en testículos, estos están protegidos al carecer de expresión HLA I, y, por tanto, no presentan autoantígenos a las células T. Se ha observado expresión de CTA en tumores sólidos vía desmetilación de islas CpG de su promotor, pero raramente en hemopatías malignas. Nuestro grupo (Oncogene 2005;24:7213) ha mostrado que la hipometilación de secuencias repetitivas provoca inestabilidad genómica y marca la progresión de LMC. Esto sugiere que la hipometilación específica de genes también podría jugar un papel en el comportamiento clínico-biológico de la misma.

Material y métodos: El estado de metilación del promotor del gen ATC, *HAGE*, fue analizado mediante PCR específica de metilación (MSP) y secuenciación en cuatro líneas celulares Ph⁺-positivas (TCC-S, K562, KU812 y KYO-1) y en pacientes con LMC en fase crónica (FC, n = 215) y crisis blástica (CB, n = 47). Se correlacionó la hipometilación de *HAGE* con la expresión del mismo mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real y con el grado de hipometilación global del genoma analizada mediante MSP cuantitativa del retrotransposon *LINE1*.

Resultados: La línea TCC-S mostró sobre-expresión de *HAGE* asociada con intensa desmetilación de su promotor. La hipometilación de *HAGE* fue significativamente mas frecuente en CB (46%) que en FC (22%, P = 0,01) y se correlacionó con altos niveles de expresión de ARNm *HAGE* (P < 0,0001). Entre los pacientes en FC, la hipometilación de *HAGE* se asoció con un peor pronóstico respecto a *HAGE* normal en términos de respuesta citogenética completa (RCyC) al interferon (0% vs 28%, P = 0,01) o Imatinib (55% vs 90%, P = 0,01), respuesta molecular mayor a Imatinib (18% vs 58%, P = 0,003) y supervivencia libre de progresión (72 vs 112 meses, P = 0,05). Además, el tiempo necesario para obtener una RCyC fue más prolongado para los pacientes hipometilados que para los pacientes con *HAGE* normal (11,1 vs 7,3 meses, P = 0,01). Los niveles de hipometilación de los elementos repetitivos *LINE1* fueron paralelos y concordantes a los del gen *HAGE* (P = 0,01).

Conclusiones: La hipometilación del promotor de *HAGE* en el contexto de una hipometilación global del genoma está directamente correlacionada con su expresión tanto en líneas celulares como en pacientes con LMC y se asocia con enfermedad avanzada y peor pronóstico. *HAGE* puede constituir una nueva diana para la inmunoterapia con vacunas en aquellas LMC con escasa respuesta a los inhibidores de la tirosin-cinasa.