

NPM1 MUTADO Y WT1 EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Barragán E^a, Pajuelo JC^a, Ballester S^a, Bolufer P^a, Esteban E^a, Palanca S^a, Cervera J^b, Montesinos P^b, Moscardó F^b, Sanz MA^b.

^aAnálisis Clínicos y ^bHematología. Hospital Universitari La Fe. Valencia

Introducción: Solo un 40% de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de menos de 60 años consiguen la curación (Mayer RJ *et al*, Clin Oncol 1990). La recaída sigue siendo el obstáculo más importante para la curación en la LMA. La detección temprana de la recaída a nivel molecular sería muy importante, ya que permitiría una intervención terapéutica precoz que resulta más eficaz cuando los niveles de enfermedad son aun relativamente bajos. En los pacientes con LMA que no presentan reordenamientos moleculares específicos, se ha propuesto la monitorización de enfermedad mínima residual (EMR) mediante marcadores universales, como *WT1* (Inoue K *et al*. Blood 1994). El gen *WT1* se hiperexpresa en la mayoría de las LMA. Estudios recientes han descrito la presencia de unas 30 mutaciones diferentes en el exón 12 del gen *NPM1* en un 30% de los pacientes con LMA, la mayoría de ellas (75-85%) del tipo A (instTCTG) (Fallini B *et al*, N Engl J Med 2005).

Objetivos: En el presente estudio se compara la utilidad de la cuantificación de *NPM1* mutado como marcador de EMR en comparación con *WT1*.

Pacientes y métodos: En una serie de 77 muestras recogidas durante el seguimiento evolutivo de 24 pacientes con LMA positivos para la mutación *NPM1* tipo A se realizó la cuantificación de *NPM1* siguiendo el método de Gorello P *et al*. (Leukemia 2006) y la cuantificación de *WT1* siguiendo el método de Barragan E *et al*. (Haematologica 2004).

Resultados: Los resultados se normalizaron con el gen control *GUS* y se expresaron como ratio *NPM1/GUS* y *WT1/GUS*. La cuantificación de 32 muestras con enfermedad activa (24 diagnóstico, 6 recaída y 2 resistencias) mostró una mediana del ratio *NPM1/GUS* de 6.1 (rango 0.3 –19.5) y *WT1/GUS* de 0.12 (rango 0.0003-1). En 45 muestras analizadas tras el tratamiento la mediana del ratio *NPM1/GUS* fue de 0.037 (rango 0–3.4) y *WT1/GUS* de 0.001 (rango 0-0.09). El análisis simultáneo de *NPM1* mutado y *WT1* mostró una correlación positiva fuerte ($r=0.82$; $p<0.0001$) que mejoró ($r=0.90$; $p<0.0001$) cuando se incluyeron sólo las muestras con hiperexpresión de *WT1*. En el perfil evolutivo se observó un comportamiento paralelo de ambos marcadores decreciendo cuando alcanzaban la remisión completa y volviendo a incrementarse al presentar una recaída, aunque la expresión de *NPM1* mutado fue siempre más elevada que la de *WT1* en todas las muestras. En siete pacientes la expresión de *WT1* al diagnóstico fue tan baja, mediana del ratio *WT1/GUS* de 0.012 (rango 0.0003-0.03), que no permitió su empleo para el control de EMR.

Conclusiones: 1) La cuantificación de la expresión de *WT1* y *NPM1* mutado permite monitorizar la EMR en pacientes con LMA. 2) Los resultados entre los dos marcadores son paralelos aunque *NPM1* resulta más adecuado ya que su expresión es siempre más elevada que la de *WT1* y su detección es específica de célula leucémica.

Este proyecto ha sido financiado parcialmente por las ayudas FIS030400, FIS060657, GV06233 y RTICC RD06/0020/0031