

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO A PARTIR DEL ANÁLISIS DEL PERFIL GÉNICO

M. del Rey^a, E. Lumbreras^a, M. Sierra^b, F. Ramos^c, R. Benito^a, J.A. Rodríguez^d, M. Delgado^b, G. Martín^e, A. Simón^b, J.M. Hernández^b

^aHematología. Centro de Investigación del Cáncer. ^bServicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ^cServicio de Hematología. Hospital Virgen Blanca. (León). ^dServicio de Hematología. Hospital del Bierzo (Ponferrada). ^eServicio de Hematología. Hospital Virgen del Puerto (Plasencia)

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo diagnóstico se basa en criterios morfológicos y citogenéticos. En ocasiones, cuando estos criterios no son claros, el diagnóstico en los SMD de bajo riesgo es difícil. Por este motivo, es preciso explorar otros procedimientos que puedan contribuir a su mejor diagnóstico.

Objetivo: Analizar el perfil de expresión génica en los SMD de bajo riesgo: AR (Anemia Refractaria) y ARS (Anemia refractaria con Sideroblastos) y compararlos con el de muestras de médula ósea (MO) sin hemopatías malignas.

Material y métodos: Se analizó el ARN de células de MO separadas por gradiente de densidad (ficol) de 33 muestras: 17 correspondían a enfermos diagnosticados de AR (5) y ARS (12) y 16 eran MO de enfermos sin hemopatías malignas, que se utilizaron como control. En todos los casos se extrajo el ARN de las células mononucleadas y se hibridaron con el Array de Expresión Human Genome (U133 Plus) de Affymetrix. Para el análisis e interpretación de los resultados obtenidos en la hibridación se utilizaron las herramientas informáticas MeV 4_0 e Ingenuity.

Resultados: Los SMD de bajo riesgo presentaban un perfil de expresión diferente al de los controles. El análisis supervisado de los SMD frente a las muestras no leucémicas permitió la identificación de 670 genes diferencialmente expresados de los que 362 genes estaban sobreexpresados. Los enfermos con AR y ARS presentaban desregulación de genes implicados en diferentes procesos celulares: 1) Aumento en crecimiento y diferenciación celular: Así los genes FGFR3, FGF7, PRMT5, CXC12 y SDF-1 estaban sobreexpresados y ETS1, gen implicado en regulación negativa de la proliferación celular, se encontraba infraexpresado. 2) Estimulación de la *angiogénesis* ya que en los enfermos con AR o ARS se produce la sobreexpresión de VEGFA y VEGF (factor de crecimiento vascular). 3) Disminución de los genes relacionados con las células *Natural Killer* tales como JAK1, IL27RA e IL10RA. 4) Aumento del gen TFRC, que está implicado en el metabolismo del hierro, lo que podría generar un incremento en el *transporte del hierro* y ser responsable, al menos en parte, del incremento en los depósitos de hierro observados en los SMD.

Conclusión: Los enfermos con AR y ARS muestran un perfil de expresión génica característico y diferencial de las MO de enfermos sin hemopatías malignas. Estas diferencias afectan a procesos celulares que están implicados en su fisiopatología.