

## ACTIVACIÓN DE LA RUTA DE NFkB EN ENFERMOS CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

E. Lumbreras<sup>a</sup>, M. Sierra<sup>b</sup>, J.M. Delgado<sup>b</sup>, M. del Rey<sup>a</sup>, R. Benito<sup>a</sup>, C. Robledo<sup>a</sup>, R. Burgos<sup>a</sup>, I.M. Isidro<sup>b</sup>, J.M. Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematología. Centro de Investigación del Cáncer. <sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad con características mielodisplásicas y mieloproliferativas, que se caracteriza por un aumento de monocitos y menos de 20% de blastos en la médula ósea. En ocasiones su diagnóstico entraña dificultad por la semejanza con procesos mieloproliferativos o reactivos.

**Objetivos:** Estudiar los perfiles de expresión génica en pacientes diagnosticados de Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) así como las diferencias en la expresión génica con enfermos diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

**Pacientes:** Se realizaron estudios de perfiles de expresión en 34 médulas óseas: 10 casos de LMMC, 8 de LMC y 16 de médulas de individuos sin hemopatías malignas.

**Métodos:** El ARN de las muestras de médula ósea fue extraído e hibridado en el microarray de oligonucleótidos HG-U133 Plus (Affymetrix), que permite el análisis de la expresión de 38.500 secuencias génicas. El análisis de los datos normalizados por el programa RMA se realizó mediante el algoritmo de "clustering" no supervisado para generar dendrogramas ("GeneCluster/TreeView"). El análisis supervisado se realizó mediante los algoritmos SAM ("Significant Analysis of Microarrays"). Para el análisis de las rutas e interacciones biológicas se utilizó el software "Ingenuity".

**Resultados:** a) El estudio comparativo de los perfiles de expresión de las médulas de enfermos de LMMC y de LMC mostró una mayor expresión de genes relacionados con la respuesta inmune en las muestras de LMMC: *CD180*, *HLA-DMA*, *HLA-DMB*, *HLA-DPA1*, *HLA-DPB*, *HLA-DRB*, *LILRB1* y *OASL*. Además había genes relacionados con la adhesión celular (*EMILIN2* y *STAB1*) que se expresaban más en las LMMC que en las LMC. b) Al analizar la expresión en las LMMC los genes relacionados con respuesta inmune estaban más expresados que en las médulas sin hemopatías malignas. En las LMMC también estaban sobre-expresados genes relacionados con regulación y activación de apoptosis (*BID* y *ING1*). En estos enfermos había sobre-expresión del gen NFkB y de los genes *TAK1*, *MALT1*, *RelA* y *PTEN* que están involucrados en la regulación de su ruta. Esta ruta está implicada en proliferación celular y respuesta inmune.

**Conclusiones:** Los enfermos con LMMC muestran un aumento en la actividad inmune y en la proliferación y supervivencia celular por la sobre-expresión de genes que activan la ruta de NFkB. Las LMMC presentan mayor expresión de genes relacionados con inmunidad que las LMC, pero no varía la expresión de genes relacionados con rutas importantes de apoptosis o supervivencia celular.