

IMPLICACIÓN DE HSP70 EN LA DIVERGENCIA FENOTÍPICA DE LA POLICITEMIA VERA Y LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

M. Gallardo¹, M. Fernández², A. Paradela², O. Toldos³, R.M. García-Martín³, S. Barrio¹, R. Ayala¹, E. Albizua¹, I. Rapado¹, A. Jiménez¹, M. Candelas¹, S. Redondo⁴, F. Gilsanz¹, J. Martínez-López¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Unidad de Proteómica. Centro Nacional de Biotecnología-CSIC. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Existen numerosos estudios genómicos en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas (NMPc), sin embargo son muy escasos los estudios proteómicos. HSP70 es una proteína de la familia de las Heat Shock Proteins, relacionada con la evasión de la apoptosis. Tiene una estrecha relación con GATA-1 y parece jugar un papel relevante en numerosos procesos neoplásicos.

Objetivos: Realizar un *screening* proteómico en búsqueda de diferencias entre la PV y la TE positiva con motivo de dilucidar diferencias fisiopatogénicas, y hallar posibles dianas terapéuticas y/o nuevos criterios diagnósticos.

Métodos y pacientes: Un total de 53 pacientes diagnosticados de NMPc con los criterios de la OMS 2008, 21 PV, 21 TE JAK2 positiva y 11 MFP fueron incluidos en el estudio. Adicionalmente se utilizaron 21 sujetos sanos como controles. En una primera etapa se realizó un *screening* del proteoma de la fracción citosólica extraída de granulocitos de sangre periférica de 10 PV, 10 TE positivas y 10 donantes sanos mediante técnica de geles 2D-DIGE y posterior análisis por espectrometría de masas (MS). En una segunda etapa, se validaron las proteínas obtenidas en el *screening* por inmunohistoquímica (IHQ) en biopsias de médula ósea de 11 PV, 11 TE positiva, 11 MFP y 11 médulas no infiltradas. Se aplicó el software Batch processor de DeCyder 7.0 para el análisis de geles 2D-DIGE, aplicando unos criterios de significación de 1.5 veces la diferencia y un t-test <0.05 para el análisis de PV frente a TE positiva, y de 3 veces la diferencia y un t-test < 0.01 para el resto de análisis. Se utilizó el programa Mascot para el análisis de MS. La IHQ se analizó mediante análisis no paramétrico de Mann-Whitney.

Resultados: Se observaron 112 spots diferencialmente expresados entre las poblaciones de PV y TE positiva mediante el análisis de geles 2D-DIGE. Por otro lado, se encontraron 241 spots diferencialmente expresados entre la población TE positiva y los donantes sanos, y 229 entre el grupo PV y los donantes. Se identificaron mediante MS 67 proteínas entre PV y TE positiva, 20 entre PV y Controles y 6 entre TE positiva y Controles. La mayoría de las proteínas identificadas en los diferentes análisis fueron proteínas relacionadas con funciones metabólicas, como la Lactoferrina, la Enolasa, etc. Sin embargo, se identificaron 3 proteínas involucradas en procesos proliferativos en el análisis entre PV y TE positiva: HSPA1A (HSP70), LTA4H y SERPINB1. La IHQ reveló una infra-expresión de HSPA1A en granulocitos de médula ósea de TE positiva (80% casos positivos, 4% células positivas) respecto a los grupos de PV (80% casos positivos, 70% células positivas) ($P=0.039$), al igual que a los restantes grupos, control (80% casos positivos, 70% células positivas) y MFP (80% casos positivos, 50% células positivas).

Conclusiones: La expresión diferencial de HSP70 entre la PV y la TE sugiere una implicación en las divergencias fisiopatogénicas de ambas patologías, y podría llegar a plantearse su uso tanto diagnóstico como diana terapéutica.

Financiado por FIS 05/1665 FIS 08/402, FIS PI030345 y PI071009.