

DESREGULACIÓN DE B-Myb EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: INFLUENCIA DE LOS miRNA Y DEL POLIMORFISMO S427G EN SU EXPRESIÓN

Ó. Fuster, E. Barragán, S. Dolz, M. Llop, A. Sifre, E. Such, I. Luna, I. Gómez, M. Ibáñez, P. Bolufer, F. Moscardó, P. Montesinos, J. Cervera, P. García, G. Martín, J. Martínez, M.A. Sanz
Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos y Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Birmingham

Objetivos: B-Myb pertenece a una familia de factores de transcripción implicados en la regulación de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Nuestros resultados previos sugieren que B-Myb podría estar desregulado en Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMAs). En este trabajo planteamos cuantificar la expresión de B-Myb en una amplia serie de LMAs, valorar su utilidad como factor pronóstico, conocer la influencia de los miRNAs que podrían regular B-Myb (miR-30a/b/c/d/e y miR-29a/b/c) y del polimorfismo S427G que podría aumentar su expresión.

Método: Se incluyeron 294 pacientes con LMA (18% cariotipo favorable, 63% intermedio, 19% desfavorable). La cuantificación de la expresión de B-Myb y los miRNAs se realizó mediante PCR en tiempo real con sondas Taqman y SybrGreen respectivamente sobre cDNA obtenido a partir de muestras de MO del diagnóstico. La cuantificación fue relativa frente a un calibrador (CD34 obtenidas de donantes sanos) El genotipado del polimorfismo S427G se realizó mediante PCR en tiempo real sobre muestras de DNA utilizando sodas de hibridación.

Resultados: La expresión de B-Myb en LMAs fue 2,15 (0,01-51,80) veces mayor que en las células CD34. Todos los miRNAs, excepto el miR-29b, estuvieron infraexpresados respecto las CD34. Sin embargo sólo los miRNAs 30a/b/c presentaron menor expresión en pacientes que hiperexpresaban B-Myb (expresión mayor de la mediana) vs los que no hiperexpresaban (P=0.027, P=0.021 y P=0.011 respectivamente). El polimorfismo S427G se presentó en heterocigosis en 26 pacientes (20%) y en homocigosis en un paciente (1%). No obtuvimos asociación entre el polimorfismo y la hiperexpresión de B-Myb (P=0.239). Sin embargo en los pacientes con el polimorfismo hubo una tendencia a presentar mayores niveles de B-Myb [0,32 (0,02-1,47)] que en los que no presentaron el polimorfismo [0,22 (0,01-3,82)] (P=0.084). B-Myb no se asoció con ninguno de los factores clinico-biológicos. En cuanto al valor pronóstico, tras excluir las leucemias promielocíticas, B-Myb no presentó diferencias según el resultado de inducción. El análisis multivariante (edad, sexo, leucocitos, blastos, riesgo citogenético y expresión de B-Myb) mostró que la hiperexpresión de B-Myb es un factor pronóstico desfavorable para SLE y SLR, tanto en el grupo global de pacientes como en el riesgo citogenético intermedio (Tabla 1).

Tabla 1. Riesgo relativo de la hiperexpresión de B-Myb en Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica en el análisis multivariante						
	SLE			SLR		
	n	HR (IC 95%)	P	n	HR (IC 95%)	P
Pacientes totales	85	2,67 (1,31-5,47)	0,007	75	3,06 (1,19-1,89)	0,021
Pacientes con cariotipo intermedio	53	4,72 (1,80-12,41)	0,002	48	3,06 (1,74-33,16)	0,007

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que las LMAs presentan una mayor expresión de B-Myb respecto de las CD34. Dicha expresión podría ser regulada por la actividad de los miR-30a/b/c y en menor medida por el polimorfismo S427G. La hiperexpresión de B-Myb define un subgrupo de pacientes con menor SLE y SLR, especialmente en pacientes con riesgo citogenético intermedio.

Agradecimientos: Becas FIS PS09/1828, CM10/00321, CM09/00038 y CA08/00141 (IS Carlos III), GE-004/10 C. Sanidad y ACIF/2011/189 C. Educación (Generalitat Valenciana) y X contratos post-residentes ISS La Fe.