

## DINÁMICA DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN LA EVOLUCIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SU TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

M. Abáigar<sup>1</sup>, M. del Rey<sup>1</sup>, S. Aibar<sup>1</sup>, E. Lumberras<sup>1</sup>, J. Sánchez del Real<sup>2</sup>, M. Díez-Campelo<sup>3</sup>, M. Megido<sup>4</sup>, I. Recio<sup>5</sup>, R. Cuello<sup>6</sup>, L. Hermosín<sup>7</sup>, A. Martín<sup>3</sup>, J. de las Rivas<sup>1</sup>, J. M<sup>a</sup>. Hernández-Rivas<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>2</sup>Hospital Virgen Blanca. León. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>4</sup>Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León). <sup>5</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. <sup>6</sup>Hospital Clínico. Valladolid. <sup>7</sup>Hospital del SAS. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades hematológicas que afectan a la célula madre hematopoyética mieloide y que pueden evolucionar a Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM). Las bases moleculares de esta progresión no están bien determinadas.

**Objetivo:** Analizar los genes y mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de los SMD y su transformación a LAM mediante el estudio del transcriptoma.

**Pacientes/métodos:** Se analizó el perfil de expresión génica (PEG) de 170 muestras de MO: 17 citopenia refractaria con displasia unilineal (CRDU), 41 citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), 24 anemia refractaria con exceso de blastos tipo-1 (AREB-1), 21 AREB-2 y 34 LAM (11 con una infiltración inferior al 30%, 18 entre 30 y 60% de blastos en MO y 5 LAM secundarias). Como grupo control se analizaron 33 muestras de MO de enfermos sin hemopatías malignas. El estudio del PEG se realizó utilizando los microarrays HG-U133 Plus 2.0 y HumanExon 1.0 ST (Affymetrix). Mediante un estudio de correlación se determinaron los genes cuya expresión se desregulaba a medida que aumentaba el porcentaje de blastos, desde los controles y los distintos estadios de los SMD, hasta las LAM. El análisis se realizó con 3 grupos independientes de casos: uno se utilizó como un grupo test y los dos restantes como grupos de validación. Sólo se consideraron aquellos genes que aparecían desregulados a lo largo del proceso de transformación en los 3 grupos.

**Resultados:** Se observó que la expresión de 23 genes se iba desregulando a medida que aumentaba el porcentaje de blastos en MO. 7 genes presentaban unos niveles de expresión normales en los controles, niveles que aumentaban en el grupo de SMD de bajo riesgo, eran mayores en los SMD de alto riesgo y alcanzaban los valores más altos en las LAM. Por el contrario, 16 genes presentaron unos niveles de expresión que iban reduciéndose desde los controles a los SMD de bajo riesgo, los AREB y alcanzaban los valores más bajos en las LAM. Respecto a las funciones celulares afectadas, se observó una disminución en la diferenciación celular (por infraexpresión de los genes CAMP, OLFM4, LTF, S100A12) asociada con una mayor proliferación celular, por sobreexpresión de FLT3 o infraexpresión de reguladores negativos de la proliferación como LCN2, ORM1 o CKAP4. Otras funciones celulares afectadas fueron la adhesión y la apoptosis.

**Conclusiones:** Estos resultados demuestran la existencia de genes comunes en la evolución desde los SMD de bajo riesgo hasta las AREB y LAM. Estos genes están implicados en la diferenciación y proliferación celular, lo que motivaría una progresiva acumulación de blastos en MO.