

PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA DIFERENCIAL EN POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL JAK2 V617F POSITIVAS CON LEUCOCITOSIS

E. Albizua^{1,2}, M. Gallardo¹, S. Barrio¹, I. Rapado¹, A. Jiménez¹, R. Ayala¹, E. Puigdecenet³, B. Espinet³, L. Florensa³, C. Besses³, J. Martínez-López¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ³Laboratorio de Citología Hematológica/Citogenética Molecular. Servicio de Patología. GRETNHE. Hospital del Mar- Parc de Salut Mar. Barcelona

Objetivos: Los factores de riesgo trombótico reconocidos en las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMP) BCR/ABL negativas son la edad al diagnóstico (>60 años) y los episodios trombóticos ó hemorrágicos previos. La leucocitosis se ha identificado como probable factor de riesgo trombótico independiente a la trombosis tanto en Policitemia Vera (PV) como en Trombocitemia Esencial (TE) (De Stefano et al, Am J Hematol. 2010). El objetivo de este trabajo es la búsqueda de un perfil de expresión génica diferencial en PV y TE JAK2 V617F positivas atendiendo a la presencia o ausencia de leucocitosis (umbral: leucocitos >11 x 10⁹/L) previo y posterior al tratamiento con Hidroxiurea (HU)

Material y Métodos: Se incluyeron en el estudio: 21 PV (11 al diagnóstico, 10 en tratamiento con HU), y 28 TE (12 al diagnóstico, 16 en tratamiento con HU). Se obtuvo cDNA de granulocitos de sangre venosa. Se realizó RT-PCR cuantitativa sobre una plataforma de macroarrays LDA en genes seleccionados procedentes de un análisis previo de microarray (E Albizua et al, Ann Hematol. 2011 Feb 18). Para el análisis estadístico de los resultados se empleó el test no paramétrico de Wilcoxon (significación estadística, P valor <0.05)

Resultados: Treinta genes estaban sobre-expresados en PV y TE con leucocitosis al diagnóstico en comparación con PV y TE con cifra normal de leucocitos al debut. Entre los genes sobre-expresados cabe destacar genes involucrados en la activación leucocitaria y adhesión endotelial - CD44 (P=0.016) y SELL (P=0.009)-, genes claves como factores de transcripción- LYN, (P=0.04) -, en las vías de señalización de las MAP kinasas (MAPK) - RAF1(P=0.01) MAP2K1 (P=0.031), MAPK14(P=0.009) -, en otras vías proliferativas - JUN (P=0.013), IGF1R (P=0.004), - como tirosin kinasas - BTK (P=0.028) -, e involucradas en la regulación de diferenciación de la hematopoyesis y del desarrollo linfocitario IKZF1(P=0.000). Además la sobre-expresión de estos genes se reducía de forma significativa, incluso desaparecía a veces tras el tratamiento con HU

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren una asociación entre la leucocitosis y genes involucrados en la activación leucocitaria y de adhesión endotelial, que podrían contribuir en los mecanismos moleculares subyacentes a la trombosis en PV y TE. (Bouchard et al. Curr Opin Hematol, 2001, Falanga et al, Blood 2000). Además, en nuestro estudio genes con un papel clave como factores de transcripción, y en las vías de proliferativas están sobre-expresados en PV y TE con leucocitosis al diagnóstico, que podrían también participar en los procesos trombóticos. Por último, la disminución significativa, o desaparición de la sobre-expresión de estos genes tras el tratamiento con HU podría proporcionar una base molecular al efecto antitrombótico de HU (Brun et al, Pharmacogenomics J. 2003). *Financiado por FIS 05/1665, FIS 08/402 de Ministerio de Sanidad, Fundación Mutua madrileña y Universidad Complutense grupo CCG07-UCM/BIO-2555*