

SOBREEXPRESIÓN DE LOS GENES ASOCIADOS A LOS TELÓMEROS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

R. Díaz de la Guardia¹, J. Panero², P. Catalina¹, C. Elosúa¹, A. Pulgarín¹, B.A. Walker³, D.C. Johnson³, D. González³, F.E. Davies³, G.J. Morgan³, I. Slavutsky², P.E. Leone¹

¹Banco Andaluz de Células Madre. Grupo de Citogenética y Biología Molecular. Granada (España). ²Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex". Departamento de Genética. Buenos Aires (Argentina). ³The Institute of Cancer Research. Section of Haemato-Oncology. Londres (Reino Unido)

Introducción: En el diseño de nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer, adquiere gran interés el papel de los telómeros en envejecimiento celular y carcinogénesis. Los telómeros son estructuras nucleoproteicas cuya longitud tiene un factor crítico en el inicio y progresión del cáncer, debido posiblemente a su función protectora de los extremos de los cromosomas frente al progresivo acortamiento en casi todas las células en división. Tanto la actividad de la telomerasa como el mantenimiento de la longitud de los telómeros son procesos necesarios para conseguir protección, y por tanto proliferación celular ilimitada, evadiendo la apoptosis, de ahí, que la mayoría de células inmortales posean actividad enzimática de la telomerasa de manera nativa. Sin embargo, esta actividad podría estar regulada positiva o negativamente por modificaciones post-transcripcionales y/o post-transduccionales del enzima, apareciendo este proceso en células tumorogénicas.

Material y métodos: Caracterizamos mediante citogenética convencional, FISH telomérica, SKY y análisis de fragmentos de restricción, la longitud de los telómeros (LT) y la estabilidad cromosómica en pacientes de Mieloma múltiple (MM) y de líneas celulares de mieloma (HMCLs). Determinamos los niveles de expresión de todos los genes envueltos en el mantenimiento de los telómeros y de la actividad de la telomerasa a través del análisis de los perfiles de expresión (Human Genome U133 Plus 2.0 arrays, Affymetrix), y posterior confirmación por q-PCR.

Resultados: Se identificaron frecuentes asociaciones teloméricas (AT), la FISH evidenció pérdida de señal en los cromosomas involucrados en éstas y el SKY puso de manifiesto la intensa inestabilidad cromosómica. Los casos de MM y HMCLs mostraron una LT media significativamente menor que los controles; además, se encontraron 16 genes desregulados implicados directamente en el mantenimiento de la LT. Estos genes son MYC, KRAS, HSPA9, RB1, y miembros de las familias *Small nucleolar ribonucleoproteins*, *A/B subfamily of ubiquitously expressed heterogeneous nuclear ribonucleoproteins* y 14-3-3.

Conclusiones: En el MM y HMCLs se adquiere la capacidad de mantener la longitud de los telómeros, impidiendo que estos lleguen al rango crítico identificado por la célula como daño grave, evitando así que se active la apoptosis. En el trabajo presentado, observamos un incremento del porcentaje de AT asociado con acortamiento de los telómeros en las HMCLs y pacientes, en comparación con células B normales. Este hecho puede ser una consecuencia de la inestabilidad cromosómica. Los niveles de expresión mostraron desregulación de 16 genes comunes, asociados directamente a la telomerasa. Estos genes parecen estar envueltos en el mantenimiento de los telómeros a través de modificaciones post-transcripcionales y/o post-traduccionales del enzima, pudiendo ser protagonistas junto a hTERT de la mayor supervivencia de las células tumorales. Estos genes podrían ser utilizados como objetivos terapéuticos.