

## ANÁLISIS MUTACIONAL DE LOS GENES IDH EN LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

M. Ibáñez<sup>1</sup>, E. Such<sup>1</sup>, J. Cervera<sup>1</sup>, I. Luna<sup>1</sup>, I. Gómez<sup>1</sup>, B. Costán<sup>1</sup>, D. Sánchez-Izquierdo<sup>1</sup>, E. Barragán<sup>2</sup>, P. Bolufer<sup>2</sup>, O. Fuster<sup>2</sup>, M. Llop<sup>2</sup>, S. Dolz<sup>2</sup>, A. Gascón<sup>1</sup>, M. López<sup>1</sup>, S. Oltra<sup>3</sup>, D. Martínez<sup>1</sup>, P. Montesinos<sup>1</sup>, L. Senent<sup>1</sup>, J. Martínez<sup>1</sup>, M.A. Sanz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular.

Servicio de Análisis Clínicos. <sup>3</sup>Unidad de Genética. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** La enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) es clave en el metabolismo de los carbohidratos. Existen varias isoformas localizadas en distintos compartimentos celulares que emplean diferentes cofactores. Mutaciones en IDH se identificaron por primera vez en gliomas malignos y recientemente en leucemia mieloblastica aguda. La frecuencia descrita es del 8-9%, llegando al 16% en casos con cariotipo normal, donde parecen relacionarse con peor pronóstico. Sin embargo, estas alteraciones no se han descrito en leucemia promielocítica aguda (LPA). El gen *IDH1* se localiza en 2q33.3 y codifica la isoforma citoplasmática y la del peroxisoma, siendo el codón 132 el más frecuentemente alterado y su SNP *rs11554137* se asocia con peor pronóstico por aumentar los niveles de mRNA. El gen *IDH2* se localiza en 15q26.1 y codifica la variante mitocondrial. Las mutaciones descritas se localizan en los codones 140 o 172. En ambos genes las mutaciones se localizan en el exón 4, encargado de codificar el sitio de unión del isocitrato.

**Objetivos:** 1. Evaluar la frecuencia de las mutaciones en el exón 4 de los genes *IDH1* e *IDH2* en pacientes con LPA de un sólo centro. 2. Validar la técnica de High Resolution Melting (HRM) para el cribaje de mutaciones.

**Material y métodos:** Se estudiaron 36 pacientes (20H/16M) diagnosticados de LPA con una mediana de edad de 44 años (15-78). La mediana de plaquetas y leucocitos al diagnóstico fue de  $25 \times 10^9/L$  y  $1,7 \times 10^9/L$ . Dieciséis (44%) pacientes presentaron características de M3v. La clasificación por grupos de riesgo fue: bajo (n=6), intermedio (n=21) y alto (n=9). Todos los pacientes fueron tratados con los protocolos PETHEMA LPA 96, 99 o 2005. El DNA obtenido de médula ósea extraída al diagnóstico fue amplificado con cebadores específicos por HRM en un equipo LightCycler® 480 de Roche. En todos los casos el producto de PCR fue también purificado y secuenciado usando un ABI PRISM 3130XL DNA Analyzer. El análisis de la secuencia se correlacionó con el GeneBank Accession number NM\_005896 y NM\_002168, respectivamente.

**Resultados:** No se encontraron mutaciones en el gen *IDH1* en ninguna de las muestras analizadas, aunque el 14% (5/36) de los pacientes presentaban el SNP *rs11554137*. Respecto al gen *IDH2* el 8% (3/36) de los pacientes presentaba la mutación c.G515A; p.R172K. Debido a la baja incidencia de las mutaciones no fue posible encontrar diferencias en las características clínico-biológicas o la supervivencia entre estos pacientes y los que no presentaban mutaciones. No se encontraron discrepancias en los resultados de HRM y la secuenciación directa.

**Conclusiones:** Las alteraciones de los genes *IDH1* e *IDH2* constituyen una nueva anomalía no descrita previamente en la LPA. Futuros estudios permitirán establecer el papel de estas alteraciones en la patogenia de la LPA así como determinar su potencial impacto pronóstico y terapéutico. La técnica de HRM es una técnica eficaz para el cribado de mutaciones.

*Estudio financiado por la Fundación Gent per Gent 38/09 y las ayudas BES2008-008053, CM09/00038, CM10/00321, R06/0020/0031, ACIF/2011/189, RD07/0020/2004 y CA08/00141.*