

LAS CÉLULAS STEM MESENCQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON SÍNDROME 5q- PRESENTAN ALTERACIONES EN DICER1 Y DROSHA SIMILARES A OTROS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS, PERO DIFERENTE PATRÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA

S. Muntión^{1,2}, C. Santamaría¹, B. Rosón³, F.M. Sánchez-Guijo^{1,2}, S. Carrancio^{1,2}, O. López^{1,2}, M. Díez-Campelo¹, M.ªC. del Cañizo¹⁻³

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ²Centro en red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León y Red Nacional de Terapia Celular (Tercel, ISCIII). ³Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSC. Campus Miguel de Unamuno. Salamanca

Fundamento: Las células mesenquimales del estroma (CSM) regulan la hematopoyesis. En trabajos previos hemos demostrado que el CSM de SMD muestran menor expresión de DICER1 y DROSHA, enzimas implicadas en la biogénesis de microRNAs, al compararlas con CSM de donantes sanos.

Objetivo: Comparar la expresión de estas moléculas y genes en CSM de pacientes con Síndrome 5q- frente a CSM de pacientes con otros SMD de bajo riesgo.

Pacientes y métodos: MSC de médula ósea de pacientes con SMD de bajo grado (n= 20), y CSM de 8 pacientes con Síndrome 5q- fueron aisladas y expandidas hasta tercer pase. El ARN total fue aislado utilizando TRIzol. Se analizaron *arrays* de expresión en CSM de 3 pacientes con 5q- y CSM de 8 SMD de bajo grado utilizando el genechip de Affimetrix Human Genome 1.0 ST. La expresión de los genes: DICER1, DROSHA, SBDS, SDF-1, PTEN, TP53, MYC, FGF13, FGF4, PDGF, RPS14, SPARC, IL10 fue evaluada por PCR cuantitativa utilizando ensayos comerciales TaqMan®. La expresión proteica de DICER1 y DROSHA se realizó por Western Blot. Por PCR-RT, varios microRNAs implicados en hematopoyesis, se analizaron en CSM de 6 pacientes con 5q- y 18 CSM de pacientes con SMD de bajo riesgo.

Resultados: CSM de pacientes con Síndrome 5q- mostraron similar expresión de DICER1, DROSHA, así como SBDS ($p>0,05$). Las CSM de 5q- mostraron menor expresión de proteína DICER1 y DROSHA por Western Blot. Con relación a la expresión de microRNA, se observó expresión similar de mir-146, mir-150, mir-155 y mir-222 ($p>0,05$) mientras que para mir-181a la expresión fue significativamente mayor en CSM de pacientes con 5q- ($p=0,03$) al comparar con las CSM de pacientes con SMD de bajo riesgo. Tras el análisis de *arrays* de expresión alrededor de 4967 genes estaban diferencialmente expresados al comparar las CSM de los dos grupos. Algunos genes obtenidos del estudio de *arrays* así como genes diana de microRNAs: SDF-1, TP53, MYC, PTEN, FGF13, IL10, PDGF, RPS14 y SPARC no mostraron diferencias entre varios grupos ($p>0,05$). Sin embargo, algunos de los genes implicados en megacariopoyesis como FGF4 o en vías de apoptosis como IL32 estaban sobre expresados en MSC de 5q- ($p<0,05$).

Conclusión: Las CSM de pacientes con Síndrome 5q- tienen un patrón similar de DICER1, DROSHA y SBDS, genes implicados en el desarrollo de la enfermedad en animales, a las CSM de pacientes con SMD de bajo riesgo. Sin embargo, la expresión de otros genes, con probable implicación en la fisiopatología de la enfermedad es diferente.