

**REGULACIÓN DEL PROTOONCOGÉN RET EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON T(8;16) POR MIR-218, MIR-128, MIR-424 Y MIR-27B**

A. Navarro, M. Díaz-Beyá, T. Díaz, R. Tejero, M. Pratcorona, V. Ciria, M. Rozman, M. Monzo, J. Esteve  
*Laboratorio de Oncología y Embriología Molecular. Unidad de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Servicio de Hematología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona*

**Fundamento:** La LMA con t(8;16) y reordenamiento MYST3-CREBBP es un subtipo infrecuente de LMA con características clínico-biológicas distintivas. Previamente nuestro grupo caracterizó su patrón de expresión de ARN mensajero (ARNm) y recientemente hemos caracterizado su patrón de expresión de microRNAs (miRNAs) que se compone de 108 miRNAs infraexpresados, entre ellos miR-218, miR-128, miR-424 y miR-27b.

**Objetivo:** Identificar y validar las posibles dianas a través de las cuales los miRNAs distintivos de la LMA t(8;16) participan en su patogénesis.

**Métodos:** Para identificar las dianas de los miRNAs se utilizó el paquete informático RmiR de Bioconductor (R software), que correlacionó la expresión de miRNAs con la de ARNm obtenidas de los mismos 5 pacientes con LMA t(8;16). Una vez identificadas las dianas se realizó la validación en la línea celular K-562 mediante ensayo Renilla-Luciferasa, con el vector de expresión psiCHECK-2 y transfección con pre-miRNAs.

**Resultados:** La correlación de los datos de expresión de ARNm y de miRNAs mostró una correlación inversa de miR-15b, miR-195 y miR-218 con RET ( $r_2 = -0.92; -0.58; -0.87$ ; respectivamente). El análisis de la región UTR 3' del gen RET con TargetScan, predijo la posible unión de un total de 9 miRNAs presentes en la firma de LMA t(8;16): miR-15a/b, miR-195, miR-218, miR-128, miR-424, miR-27a/b y miR-34a. Se validó esta posible diana mediante la construcción de un vector Renilla/luciferasa que contenía la región UTR 3' del gen RET y se transfectó la línea celular K-562 con dicho vector y con cada uno de los pre-miRNAs. Se observó una reducción significativa de los niveles de Renilla luciferasa en las células transfectadas con el pre-miR-218 (-39%,  $p=0,005$ ), con el pre-miR-128 (-36%,  $p=0.001$ ), el pre-miR-424 (-30%,  $p=0,01$ ) y el pre-miR-27b (-35%,  $p=0,02$ ), demostrando que estos miRNAs tienen como diana directa al protooncogén RET.

**Conclusiones:** La sobreexpresión del oncogén RET característica de la LMA t(8;16) puede explicarse en parte por la infraexpresión de determinados miRNAs que caracterizan al miRNAome de este subtipo de leucemia.