

## LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN *TET2* SE ASOCIA CON UN PERFIL DE METILACIÓN DEL DNA ESPECÍFICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

X. Agirre<sup>1</sup>, C. Pérez<sup>1</sup>, N. Martínez-Calle<sup>1</sup>, J.I. Martín-Subero<sup>2</sup>, V. Segura<sup>1</sup>, L. Garate<sup>1</sup>, E. Delabesse<sup>3</sup>, S. Álvarez<sup>4</sup>, J. Rifon<sup>7</sup>, J. Cruz Cigudosa<sup>4</sup>, M.J. Calasanz<sup>5</sup>, N.C.P. Cross<sup>6</sup>, F. Prósper<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Síndromes Mieloproliferativos. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Departamento de Patología, Farmacología y Microbiología. Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>Laboratoire d'Hématologie. Hôpital Purpan. Toulouse (France). <sup>4</sup>Grupo de Citogenética Molecular. CNIO. Madrid. <sup>5</sup>Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>6</sup>Wessex Regional Genetics Laboratory. Salisbury and Human Genetics Division. School of Medicine. University of Southampton (UK). <sup>7</sup>Servicio de Hematología y Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Al igual que ha ocurrido recientemente en otras neoplasias mieloproliferativas, la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) se ha asociado con una alta incidencia de diversas mutaciones en genes, como *TET2* o *EZH2*, implicados en la correcta regulación de los mecanismos epigenéticos.

Con la finalidad de conocer la implicación que podrían tener en el estado de la metilación del ADN las alteraciones genéticas en genes implicados en la regulación epigenética, en este trabajo hemos analizado en un total de 24 muestras al diagnóstico de pacientes con LMMC y 8 muestras controles de donantes sanos el estado mutacional de los genes *TET2*, *EZH2*, *JAK2*, *IDH1* e *IDH2* y la metilación de 27578 dinucleótidos CpG correspondientes a 14775 genes, miRNAs y otros RNAs no codificantes.

El análisis de la metilación del ADN reveló 249 genes diferencialmente metilados entre los pacientes con LMMC y los controles. El análisis de la implicación biológica de estos genes mediante Ingenuity mostró un enriquecimiento de una red centrada en genes que participan en la vía PLC/JNK/ERK recientemente implicada en la patogénesis de la LMMC, lo que sugiere el posible papel de la epigenética en la regulación de esta vía en esta neoplasia. Las mutaciones de *TET2*, *EZH2* y *JAK2* se encontraron en 15 pacientes (65,2%), 1 paciente (4.1%) y 4 pacientes (16,6%), respectivamente. Curiosamente, los pacientes que no presentaron mutaciones en *TET2* se agruparon separadamente de los pacientes con *TET2* mutado, mostrando un mayor número de genes hipermetilados, asociándose a su vez con el factor de mal pronóstico en la LMMC como es la presencia de un cariotipo alterado.

Nuestros resultados demuestran la presencia de una metilación del ADN aberrante en la LMMC que sugiere y justifica la utilización de agentes desmetilantes en el tratamiento de estos pacientes e identifica a las LMMC con *TET2* mutado como un subtipo de la enfermedad biológicamente distinta con un perfil epigenético diferente.