

## LA EXPRESIÓN DE MIRNA PUEDE PROPORCIONAR INFORMACIÓN PRONÓSTICA RELEVANTE A LA ESTRATIFICACIÓN MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO CITOGÉNÉTICO INTERMEDIO

M. Díaz-Beyá<sup>1</sup>, A. Navarro<sup>2</sup>, T. Díaz<sup>2</sup>, M. Pratcorona<sup>1</sup>, X. Calvo<sup>1</sup>, M. Nomdedeu<sup>1</sup>, J. Rovira<sup>1</sup>, M. Monzo<sup>2</sup>, J. Esteve<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>2</sup> Laboratorio de Oncología Molecular y Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. <sup>3</sup> Unidad de Hematopatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

**Fundamento:** El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de riesgo citogenético intermedio (LMA-RI) viene determinado principalmente por el estado mutacional de genes como NPM1, FLT3 y CEBPA. El patrón de expresión de micro-RNA (miRNA) podría aportar valor pronóstico adicional.

**Objetivo:** Analizar si existe un patrón de expresión de miRNA asociado a características moleculares específicas y si la expresión de determinados miRNA aporta valor pronóstico adicional en la LMA-RI.

**Metódos:** Se analizaron muestras de 85 pacientes diagnosticados de LAM-RI (edad: 52, 18-71; 52% hombres) que recibieron tratamiento intensivo desde 1994 hasta 2009 en una única institución. Presentaron mutación de NPM1 (NPMmut) 43 pacientes (51%); 37 (44%), mutación en tandem de FLT3 (FLT3-ITD), y 7, mutación bialélica de CEBPA. Medimos la expresión de 670 miRNA mediante PCR-RT múltiple usando TaqMan Human MicroRNA Arrays. Los análisis estadísticos se realizaron con BRB Array Tools, SPSS versión 15.0.1 y R software 2.9.0.

**Resultados:** El análisis supervisado (*class comparison analysis*,  $p < 0,001$ ) mostró un perfil de expresión de miRNA distintivo en pacientes con NPMmut (sobreexpresión de miR-10a, miR-10a\*, miR-10b y miR-196b e infraexpresión de of miR-126, miR126\*, miR-424, miR-424\* y miR-335), así como en los casos con mutación bialélica de CEBPA (infraexpresión de miR-196b y sobreexpresión de miR-181a). La tasa de remisión completa fue del 84%, la supervivencia a 5 años de 43 □ 11% y la incidencia de recaída de 55 □ 14%. El estudio multivariado para la supervivencia, identificó: la edad, NPMwt, FLT3-ITD y los siguientes miRNA con impacto pronóstico negativo: baja expresión de miR-409-3p ( $p < 0,001$ ; HR = 3,3, IC 95%: 1,7-6,4) y sobreexpresión de let-7a\* ( $p = 0,026$ ; HR = 5,1, IC 95%: 1,21-21,5) y miR-196b ( $p = 0,056$ ; HR = 7,27, CI: 0,95-55,6). Respecto al riesgo de recaída, la ausencia de NPMmut, FLT3-ITD y la leucocitosis se asociaron de manera independiente a una mayor incidencia de recaída junto a la infraexpresión de miR-409-3p ( $p = 0,011$ ; HR = 3,3, IC 95%: 1,3-8,2) y miR-135a ( $p = 0,02$ ; HR = 4,2, IC 95%: 1,2-14,2), y la sobreexpresión de miR-23a\* ( $p < 0,001$ ; HR = 6,2, IC 95%: 2,61-14,7). Entre los pacientes con un genotipo favorable (NPMmut sin FLT3-ITD o CEBPA bialélico), miR-409-3p y miR-361-3p presentaron valor pronóstico independiente ( $p = 0,003$  y  $p = 0,013$ ). En el subgrupo de genotipo desfavorable la infraexpresión de miR-200c identifica pacientes que presentan mejor pronóstico ( $p = 0,042$ ).

**Conclusiones:** El nivel de expresión de varios miRNA mostró valor pronóstico independiente en LMA-RI, tanto en la serie global como en subgrupos definidos molecularmente. El análisis del perfil de miRNA contribuye a refinar la estratificación pronóstica en la LMA-RI, dichos resultados deberían validarse en series independientes.