

ANÁLISIS DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN CÉLULAS CD34+ Y MONONUCLEADAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

X. Agirre^a, A. Jiménez-Velasco^b, J. Román-Gómez^c, L. Garate^a, E. San José-Enériz^a, E. Bandres^a, L. Cordeu^a, S. de Blaes^a, M.J. Calasanz^d, A. Torres^c, A. Heiniger^b y F. Prósper^a

^aCIMA/Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

^bDepartamento de Hematología. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^cDepartamento de Hematología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ^dDepartamento de de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona.

Los microRNAs (miRNAs), conforman una gran familia de RNAs no codificantes de cadena simple, con una longitud de 21-25 nucleótidos y que regulan negativamente la expresión de genes codificantes a nivel post-transcripcional. Estudios recientes indican que los miRNAs presentan una expresión anormal en diferentes tipos de tumores pudiendo funcionar tanto como oncogenes como supresores de tumores. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar el perfil de expresión de miRNAs en pacientes con LMC y su posible relación con el desarrollo y progresión de esta enfermedad.

Métodos y resultados: El análisis de la expresión de 157 miRNAs se ha realizado mediante qRT-PCR utilizando el kit "TaqMan MicroRNA Assay" (Applied Biosystems) con el fin de comparar la expresión de estos entre células CD34+ y mononucleadas de médula ósea (MO) de 6 pacientes con LMC en el momento del diagnóstico y 6 donantes sanos. La normalización de los resultados se ha realizado con los genes internos GUS y U6 y el análisis de la expresión de los miRNAs utilizando la tecnología de análisis de qRT-PCR, programas SAM, CLUSTER y TREEVIEW de análisis de arrays y el análisis estadístico mediante SPSS. A través de estos análisis hemos observado 11 miRNAs con una diferencia significativa en su expresión (10 disminuidos, 1 aumentado) en las CD34+ de LMC respecto a las CD34+ de donantes sanos y 34 miRNAs (19 disminuidos, 15 aumentados) entre muestras de células mononucleadas de LMC y donantes sanos. 7 de estos miRNAs, coinciden en el análisis realizado tanto entre células CD34+ como mononucleadas de pacientes con LMC y donantes sanos. El análisis posterior de 5 de estos 7 miRNAs mediante qRT-PCR en una segunda serie independiente de células CD34+ de MO de 10 pacientes con LMC en el momento del diagnóstico, ha confirmado que 4 de ellos presentan una expresión significativamente disminuida (*hsa-miR-10a*, $p = 0,002$; *hsa-miR-150*, $p = 0,031$; *hsa-miR-151*, $p = 0,005$ y *hsa-miR-221*, $p = 0,05$) respecto a las CD34+ de donantes sanos.

Conclusión: Los resultados de los miRNAs obtenidos por primera vez en muestras de pacientes con LMC y el hecho de que HOXA1 y BCL2L1 puedan ser dianas del *hsa-miR-10a*; cKIT y la chaperona HSP73 (aumentadas en la LMC) dianas del *hsa-miR-221* y que la tirosin kinasa AXL (aumentada en la LMC) diana del *hsa-miR-151*, indican que la expresión disminuida de estos miRNAs puede jugar un papel importante en el desarrollo y progresión de la LMC. Además, estos miRNAs pueden ser importantes dianas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que contribuyan al tratamiento de esta enfermedad.