

LA HIPERMETILACIÓN DE PROMOTORES E HIPOMETILACIÓN GENÓMICA SON EVENTOS INDEPENDIENTES Y CON EFECTO PRONÓSTICO OPUESTO EN LA LEUCEMOGÉNESIS LINFOIDE

V. Arqueros^a, J. Roman^a, A. Jiménez^b, X. Agirre^c, J.A. Castillejo^a, L. Garate^c, E. San José^c, L. Cordeu^c, G. Navarro^b, V. Martín^a, J.R. Molina^a, F. Prósper^c, A. Heiniger^b y A. Torres^a

Hematología ^aHospital Reina Sofía. Córdoba, ^bHospital Carlos Haya. Málaga, ^cClínica Universitaria. Pamplona.

La célula neoplásica presenta un desequilibrio en el contenido de 5-metilcitosina del ADN manifestado por hipermetilación de islas CpG de promotores acompañada por hipometilación genómica global de secuencias repetitivas. La extensión de ambos eventos epigenéticos es reflejo de características clínico-biológicas distintivas para cada tumor. Sin embargo, no existen estudios que analicen simultáneamente ambas alteraciones, especialmente en la LAL donde los eventos epigenéticos constituyen un factor patogénico indiscutible.

Material y métodos: La metilación de 39 genes fue analizada por PCR específica de metilación (MSP) en 307 pacientes consecutivos con LAL. Estos genes pertenecían a las principales vías de transformación celular: ciclo celular (*FHIT*, *LATS2*, *p15*, *p16*, *p57*, *REPRIMO* y *RIZ*), adhesión (*ADAMTS1*, *ADAMTS5*, *CDH1* y *CDH13*), vía P53 (*ASPP1*, *p14* y *p73*), apoptosis (*APAF1*, *ARTS*, *DAPK*, *DBC1*, *DIABLO* y *TMS1*), inhibidores WNT (*DKK3*, *HDPR1*, *sFRP1*, *sFRP2*, *sFRP4*, *sFRP5* y *WIF1*), diferenciación (*LHX2* y *NES1*), vías del folato (*hRFC*), familia de receptores (*PGR*), ubiquitinación (*PACRG* y *PARK2*), reparación del ADN (*SMC1L1* y *SMC1L2*), transducción (*SYK*), represores JAK/STAT (*SHP1*) y supresores de tumores (*LATS1* y *PTEN*). La hipometilación global del genoma se analizó mediante MSP cuantitativa del retrotransposon *LINE1* (*L1*).

Resultados: De acuerdo al número de genes metilados, 106 pacientes (35%) fueron incluidos en el grupo con fenotipo metilador negativo (CIMP-, 0-2 genes metilados) y 201 (65%) en el grupo CIMP+ (> 2 genes metilados). Además, 24% de pacientes mostraron hipometilación L1. No hubo asociación entre la metilación de ninguna de las 39 regiones CpG estudiadas y los niveles de hipometilación L1. Con un seguimiento de 14 años, el patrón CIMP+ se asoció a un pronóstico desfavorable respecto a CIMP- en términos de tasa de recaídas (58% vs 26%, $P < 0,0001$), tasa de mortalidad (58% vs 34%, $P < 0,001$), supervivencia libre de enfermedad (SLE, 32% vs 68%, $P < 0,0001$) y supervivencia global (SG, 32% vs 63%, $P = 0,0002$). En contraste, la hipometilación L1 fue capaz de definir un grupo de muy bajo riesgo en la LAL con SLE del 100% y SG del 81% a los 14 años. El análisis multivariante demostró que ambos eventos epigenéticos constituían factores pronósticos independientes en la predicción de la SLE ($P = 0,0001$) y SG ($P = 0,003$).

Conclusión: la metilación de promotores y la hipometilación global contribuyen separadamente al proceso de leucemogénesis linfocítica aguda y tienen efectos opuestos en el pronóstico de la misma.