

Frecuencia de alteraciones genéticas en marcadores moleculares en pacientes con diagnóstico presuntivo de Neoplasia Mieloproliferativa Crónica

Bianco, Germán Ariel; Chiesa, Ignacio Javier; Pérez, Maria Silvia.

OBJETIVOS

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPCs) son un conjunto de entidades clínico-patológicas de características heterogéneas que incluyen a la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) entre otras. La LMC está asociada de forma específica a la presencia del gen híbrido BCR-ABL (95%), mientras que la PV, TE y MFP (llamadas Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas-NMCCs), se asocian a una mutación puntual (V617F) en el exón 14 del gen JAK-2 (*Janus kinase 2*). La nueva clasificación de las NMPCs se basa en el hallazgo de anomalías moleculares recurrentes en el gen JAK-2, como la mutación JAK-2 V617F en el exón 14 que es el "gold standard" para demostrar clonalidad, sin embargo, en ausencia de esta mutación, se sugiere el estudio de las mutaciones en el exón 12 del gen JAK-2 en caso de sospecha firme de PV o de las mutaciones en el exón 10 del gen MPL (*myeloproliferative leukemia virus*) o en el exón 9 del gen CALR (*Calreticulina*), en pacientes con presunción de TE o MFP.

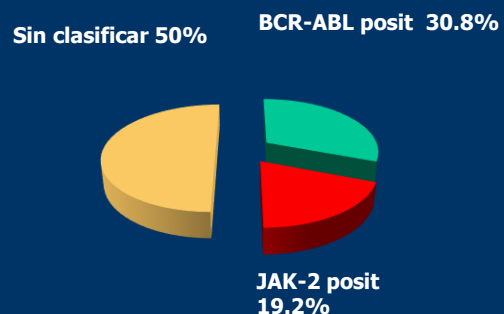
A los fines de evaluar la relevancia de estos marcadores en pacientes con sospecha de NMPCs, decidimos investigar la frecuencia de aparición del gen híbrido BCR-ABL y la frecuencia de la mutación V617F en el gen JAK-2 en muestras de pacientes con diagnóstico presuntivo de NMPC.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes con diagnóstico presuntivo de NMPC recibidas en el área de Medicina Genómica, Laboratorio MANLAB. Para el análisis del híbrido BCR-ABL, se extrajo el ARN y una vez obtenido el cADN se determinó la presencia/ausencia e identificación del transcripto del gen de fusión por método de Realtime-PCR y análisis de Temperatura de Melting (Tm) en Cicador Light Cycler 2.0 (Roche). Para el estudio del gen JAK-2, se extrajo el ADN de leucocitos de sangre periférica por el método automatizado Magna Pure Compact (Roche). La presencia de la mutación V617F se estudió por la técnica de PCR alelo específica. Los datos de las muestras utilizadas en el presente trabajo fueron previamente anonimizados de acuerdo a lo expuesto en la Resolución 1480/2011 del Ministerio de salud de la Nación.

RESULTADOS

De las 52 muestras analizadas de pacientes con diagnóstico presuntivo de NMPC, 16 (30.8%) presentaron el gen de fusión BCR-ABL, mientras que 10 (19.2%) presentaron la mutación V617F en el gen JAK-2. Estas 10 muestras con mutación en el gen JAK-2, representaron el 27.8% de las 36 muestras BCR-ABL negativas, mientras que las 26 (50%) restantes fueron negativas para ambos marcadores.



CONCLUSIONES

En el presente estudio observamos que un gran porcentaje de los pacientes con NMCCs (72.2%) no pudieron ser clasificados utilizando solo como marcador molecular la presencia de la mutación V617F en JAK-2, marcador clásico de NMPC. Esta subvaloración en el diagnóstico y clasificación de estas entidades se debe, probablemente, a un análisis molecular limitado de estos pacientes con diagnóstico presuntivo de NMPC. En conclusión estos resultados destacan la relevancia de efectuar un estudio integral, implementando nuevos marcadores moleculares en la práctica clínica, que incluyan el análisis del exón 12 del gen JAK-2, del exón 9 del gen CALR y del exón 10 del gen MPL, con el fin de completar el algoritmo diagnóstico y clasificar en forma correcta y total a las NMPC para su correcto abordaje terapéutico.