

Expresión diferencial de genes en niños Mexicanos con leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda

Octavio Gaspar-Ramírez^a, Oscar Gonzalez-Llano^b, Ernesto Prado-Montes de Oca^a, Eugenio Santacruz-Esparza^b, Alejandra González-Altamirano^a, Andrea Gamboa-Martínez^a.

^aCentro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Unidad Nuevo León, Autopista Aeropuerto-Monterrey km 10, Parque PIIT, Av. Innovación 404, Apodaca, 66629, Nuevo León, México.

^bHospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Prol. Madero N/A, Monterrey, 64450, Nuevo León, México.

*ogramirez@ciatej.mx

Palabras clave: Leucemia infantil, Genes hematopoyéticos, Diagnóstico.

Introducción

En México, la leucemia es el tipo de cáncer más común en niños menores de 14 años, a pesar que esta enfermedad es curable en la mayoría de los casos, la falta de diagnóstico oportuno y correcto es un factor que contribuye al alto índice de mortalidad¹. Debido a esto, algunos estudios se han enfocado en identificar marcadores genéticos que puedan ser usados para un diagnóstico más exacto de los diferentes tipos de leucemias², entre ellos translocaciones cromosómicas y la expresión de genes de regulación hematopoyética³. Por lo anterior, el objetivo de este proyecto fue analizar la expresión diferencial de un set de genes hematopoyéticos en muestras de sangre de niños mexicanos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mieloblástica aguda (LMA).

Metodología

Se incluyeron 10 niños (sin tratamiento) entre 1-13 años diagnosticados con LLA (n=7) o LMA (n=3) que ingresaron al hospital "José Eleuterio González de la UANL" y se incluyeron 11 niños sanos como grupo control. Se les tomó 1 mL de sangre venosa periférica para realizar extracción de ARN total a través de microesferas magnéticas. 1µg de ARN se usó para sintetizar ADNc con la enzima ArrayScript. Primers específicos para *BCL2*, *PTEN*, *IL1*, *GATA1*, *IL8*, *RUNX1*, *FASLG*, *BRCA1* y *CD44* fueron diseñados con el software Primer Express v3.0 (Applied Biosystems). 20 ng de ADNc se amplificaron en tiempo real en un StepOne (Applied Biosystems) bajo el sistema de detección SYBRGreen. La expresión relativa a *18s RNA* fue cuantificada por el método $2^{-\Delta\Delta CT}$ y se calculó el *fold-change*. Se realizó análisis Kruskal-Wallis para comparar entre grupos. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina, UANL (NR: HE13-021) y los padres de los menores firmaron una carta de consentimiento informado.

Resultados y Discusión

Comparado con el grupo control, una sub-expresión estadísticamente significativa ($p<0.05$) de *PTEN* y *GATA-1* se observa en el grupo LLA, mientras que *BCL2* e *IL1* en el grupo LMA. También se observó una sobre-expresión ($p<0.05$) de *RUNX1*, mientras que *CD44* se sobre-expresa en el grupo LMA de manera significativa ($p<0.05$) respecto al grupo control y al grupo LLA. Los anteriores resultados muestran que existe una

expresión diferencial en la expresión de genes que participan en regulaciones hematopoyéticas entre niños sanos y enfermos, sin embargo, solo *CD44* se expresó diferencialmente entre los grupos LLA y LMA. Aunado a lo anterior, es necesario ampliar este estudio incrementando el número de sujetos, sub-tipificar las leucemias, y considerar tanto fenotipos como alteraciones cromosómicas con el fin de identificar nuevos biomarcadores que apoyen al diagnóstico oportuno y correcto de las leucemias infantiles.

Tabla 1 Fold-change de expresión relativa respecto al grupo control

Gen	Control	LLA	LMA
<i>BCL2</i>	1.0 (0.9)	0.7 (0.6)	0.003(0.0009)*
<i>PTEN</i>	1.0 (0.7)	0.16 (0.2)*	0.37 (0.6)
<i>IL1</i>	1.0 (1.1)	0.18 (0.1)*	0.15 (0.2)*
<i>GATA1</i>	1.0 (0.6)	0.14 (0.09)*	0.22 (0.2)
<i>IL8</i>	1.0 (0.6)	3.24 (3.0)	3.0 (3.25)
<i>RUNX1</i>	0.58 (0.47)	31.0 (25.1)*	13.56 (18.0)*
<i>FASLG</i>	13.1 (27.2)	80.7 (146.8)	68.5 (106.5)
<i>BRCA1</i>	4.0 (2.8)	0.24 (0.2)	1.27 (1.2)
<i>CD44</i>	0.99 (1.3)	0.88 (0.67)	7.8 (2.9)*#

* $p<0.05$ vs control; # $p<0.05$ vs LLA; media (\pm DE)

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que existe una expresión diferencial de genes de regulación hematopoyética entre pacientes pediátricos con leucemia en comparación con niños sanos. Sin embargo, solo *CD44* se expresó diferente entre niños con LLA y LMA, lo cual es importante pues este podría ser un biomarcador útil en el diagnóstico diferencial de leucemias.

Agradecimientos

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, CONACYT- SSA/IMSS/ISSSTE (S000-2013-1, 202736).

Referencias

- Curado, M.P.; Pontes, T.; Guerra-Yi, M.E.; Cancela, M.D.C. Pan American journal of public health **2011**, 29, 96–102.
- Bekker-Méndez, V.C.; et al. **2014**, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210560>
- Pui, C.H.; Campana, D.; Evans, W.E. The lancet oncology **2001**, 2, 597–607.