

24 DE MARZO DE 05

## Tres leucemias comparten una única mutación

Tres leucemias que afectan a unas 100.000 personas en los Estados Unidos son causadas por la adquisición de mutaciones que alteran una enzima específica que controla la proliferación de células sanguíneas, según indican nuevos estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI).

La identificación del malfuncionamiento genético que causa estos trastornos aumenta la posibilidad de que los investigadores puedan idear una terapia específica, al igual que lo hecho en el caso de la leucemia mielógena crónica (LMC), que se trata actualmente con Gleevec. Las tres leucemias que comparten una causa genética común son la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM).

El equipo de investigación, que fue conducido por Gary Gilliland, investigador del HHMI en el Hospital Brigham and Women's y en la Facultad de Medicina de Harvard, publicó sus resultados el 24 de marzo de 2005, en una publicación adelantada de la revista *Cancer Cell*. Gilliland y Stephanie Lee del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, y los primeros coautores Ross Levine y Martha Wadleigh, realizaron el trabajo en colaboración con investigadores del Instituto Interuniversitario de Biotecnología de la Universidad Leuven - Flanders, en Bélgica, del Hospital Universitario de Ulm, en Alemania, del Instituto Broad y de la Clínica Mayo.

---

"Presentamos este problema al grupo de apoyo de pacientes y hubo una gran demostración de interés. Desarrollamos un protocolo clínico para el alistamiento basado en Internet, publicamos un cuestionario en su sitio Web y tuvimos seiscientas respuestas en sólo un par de semanas."

- **D. Gary Gilliland**

---

Según Gilliland, los investigadores analizaron la sangre de pacientes con las tres leucemias en busca de un defecto que activara permanentemente un tipo particular de enzima llamada tirosina quinasa. Las tirosinas quinasa son interruptores celulares que controlan un conjunto de procesos celulares. Los investigadores se concentraron en las enzimas porque se había demostrado que las tirosinas quinasa activadas causan otras enfermedades mieloproliferativas similares tales como la LMC, dijo. Además, en trabajos anteriores, Gilliland y sus colegas habían aislado el gen mutado que produce las tirosinas quinasa activadas que son responsables del síndrome hipereosinofílico de la enfermedad mieloproliferativa.

"Las causas de estos tres trastornos estudiados fueron las últimas en identificarse en este tipo de enfermedades", dijo Gilliland. "Pensamos que sería bastante posible que la causa se debiera a una tirosina quinasa activada constitutivamente". Según Gilliland, a pesar de que PV, TE y MMM son raras, su prevalencia es de cerca de cinco veces más que la de la LMC, ya que hay unos 100.000 casos por año en los Estados Unidos.

Los investigadores realizaron análisis de secuenciación de ADN de alto rendimiento a partir de muestras de sangre y de raspados bucales de 164 pacientes con PV, 115 pacientes con TE y 46 pacientes con MMM. Los pacientes fueron alistados mediante un aviso publicado en el sitio Web de un grupo de apoyo de personas con enfermedades mieloproliferativas. Los investigadores utilizaron una técnica de secuenciación desarrollada en colaboración con los coautores William Sellers y Matthew Myerson de Dana-Farber. De forma específica, secuenciaron las regiones de las tirosinas quinasa que era probable que estuvieran mutadas en las leucemias.

El análisis de secuenciación reveló que cerca del 75 por ciento de los pacientes con PV, el 32 por ciento de los pacientes con TE y el 35 por ciento de los pacientes con MMM mostraron el mismo defecto en el gen para una tirosina quinasa conocida como JAK2.

“Existen algunas semejanzas entre estas tres distintas enfermedades y una cierta superposición en los criterios de diagnóstico, pero nos sorprendió que la misma mutación parecía ser la responsable de por lo menos una fracción de los casos correspondientes a las tres enfermedades”, dijo Gilliland.

Al comparar las secuencias de ADN de la sangre con las provenientes de los raspados bucales, los investigadores pudieron determinar qué mutaciones habían adquirido las células progenitoras de células sanguíneas -dado que el ADN del raspado bucal, que representa el ADN de la línea germinal hereditaria, no había experimentado mutación-. Sus comparaciones revelaron que la mutación característica en *JAK2* fue adquirida, no heredada. Y dado que los investigadores no encontraron la mutación en una gran cantidad de muestras de sangre normal, pudieron concluir que la mutación era característica de una gran fracción de las tres leucemias.

*JAK2* funciona normalmente como un interruptor molecular que activa la proliferación de células sanguíneas rojas en respuesta a eventos tales como pérdida de sangre, dijo Gilliland. Además, los ratones en los cuales el gen ha sido anulado exhiben una producción defectuosa de células sanguíneas rojas. Así que, dijo, se esperaría que la activación anormal del gen para *JAK2* lleve a una enfermedad mieloproliferativa.

Realizando estudios de tubo de ensayo, los investigadores encontraron que una droga que inhibe la tirosina quinasa *JAK2* inhibe el crecimiento de las células con el gen *JAK2* mutado. “A pesar de que este es un descubrimiento muy preliminar y de que se debe realizar mucho más trabajo, los datos sugieren que la inhibición de esta quinasa -al igual que la inhibición de Gleevec de la quinasa que causa la LMC- podría ser una metodología terapéutica eficaz para estas enfermedades”, dijo Gilliland. Observó que el descubrimiento de la mutación característica tendrá valor de diagnóstico para distinguir las enfermedades mieloproliferativas de las causas secundarias de patologías de células sanguíneas similares, tales como el fumar o los trastornos cardíacos.

Se necesita realizar otros estudios para comprender la razón por la que sólo una fracción de las tres leucemias presenta la mutación, dijo Gilliland. Por ejemplo, podría haber otros genes cuyas mutaciones también estén involucradas en las enfermedades, dijo. Además, todavía no se comprende la forma en la que la mutación causa una activación permanente de la enzima *JAK2*.

La metodología que los investigadores utilizaron para encontrar pacientes mediante el uso de Internet podría tener un valor particular para el estudio de enfermedades genéticas raras, enfatizó Gilliland. Para alistar a los pacientes con los trastornos, los investigadores colocaron un aviso en el sitio Web de un grupo de apoyo para pacientes con enfermedades mieloproliferativas -MPDInfo ([www.mpdinfo.org](http://www.mpdinfo.org)) -.

“Éstas son enfermedades relativamente raras y dado que es importante para estas estrategias de secuenciación del genoma de alto rendimiento el tener una gran cantidad de pacientes, necesitábamos alistar alrededor de cien pacientes para cada enfermedad”, dijo Gilliland. “Sería imposible hacer eso incluso en un centro médico grande. Por lo tanto, presentamos este problema al grupo de apoyo de pacientes y hubo una gran demostración de interés. Desarrollamos un protocolo clínico para el alistamiento basado en Internet, publicamos un cuestionario en su sitio Web y tuvimos seiscientas respuestas en sólo un par de semanas”.

Una vez que se identificaron a los candidatos para el estudio y que se obtuvieron los formularios de consentimiento, los investigadores enviaron por correo a los pacientes los equipos que les permitirían la recolección de muestras de sangre y de raspados bucales, dijo Gilliland. Se les indicó a los pacientes que se extrajeran la sangre en una clínica local y los investigadores obtuvieron los expedientes clínicos de los médicos de los pacientes.

Gilliland concluyó que el protocolo clínico basado en Internet es “una estrategia muy valiosa, especialmente para estudiar enfermedades genéticas relativamente raras. Ha sido utilizado por los epidemiólogos para recopilar datos utilizando cuestionarios sobre problemas clínicos. Pero por lo que sé, ésta es la primera vez que un grupo de investigación lo ha utilizado como protocolo para recoger muestras de sangre para identificar la causa de una enfermedad”.