

# Epigenética de la Mielofibrosis. ¿Otra pieza del rompecabezas?

Paula G. Heller.

*Hematología Investigación. Instituto de Investigaciones  
Médicas Alfredo Lanari. Universidad de Buenos Aires  
UE IDIM-CONICET.*

*E-mail: paulaheller@hotmail.com*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17  
Número Extraordinario  
XXI CONGRESO  
Octubre 2013

La Mielofibrosis Primaria (MFP) constituye una de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Philadelphia-negativas (NMP) y se caracteriza por la expansión clonal de las progenies mieloides, fibrosis medular y hematopoyesis extramedular. A diferencia de la Policitemia Vera (PV) y la Trombocitemia Esencial (TE), la MFP se asocia a una sobrevida significativamente acortada, siendo la tasa de evolución leucémica entre 5-20%. La identificación de la mutación JAK2V617F significó un indudable avance en el conocimiento de la biología molecular de las NMP, detectándose en >95% de los pacientes con PV y en 50-60% de aquellos con MFP y TE. En algunos pacientes con MFP, existen mutaciones en otras moléculas involucradas en la señalización intracelular, incluyendo el receptor MPL (5-11%) y las proteínas adaptadoras CBL (6%) y LNK (<5%). Sin embargo, estas mutaciones no explican todos los casos de MFP e, incluso en aquellos pacientes portadores de las mismas, existen otros defectos genéticos que participan en la génesis o progresión de la enfermedad. El descubrimiento de mutaciones en el gen TET2

puso de manifiesto que, además de mutaciones que activan vías de señalización intracelular, existe un nuevo grupo de alteraciones, que afectan reguladores epigenéticos. Además del TET2, existen mutaciones en otras moléculas, incluyendo ASXL1, EZH2, IDH1/2, DNMT3a. Estas mutaciones actúan modificando el estado de metilación del ADN, cambio asociado con represión de la expresión génica o induciendo cambios a nivel de las histonas, los cuales se asocian a activación o silenciamiento génico. En general, se las detecta con mayor frecuencia en MFP (5-35%, según la mutación) que en PV y TE y en el caso de algunas de ellas, como IDH1/2 y DNMT3a, la frecuencia aumenta en la fase leucémica, sugiriendo el rol de las mismas en esta transformación, mientras que alteraciones en ASXL1, IDH1/2 y EZH2 se han asociado a peor pronóstico. Estas mutaciones no son específicas de las NMP, sino que pueden detectarse con igual o mayor frecuencia en otras neoplasias mieloides, incluyendo mielodisplasias, síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos y leucemias mieloides agudas. Pueden coexistir

con alteraciones moleculares en el gen JAK2 o MPL, siendo variable la secuencia de adquisición de los eventos. Es de interés que la mutación JAK2V617F induce por sí misma cambios epigenéticos que contribuyen a modificaciones en la expresión génica y a inestabilidad genómica.

El rol de las mutaciones epigenéticas en el diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes con NMP no ha sido aún definido. La presencia de desregulación epigenética en MFP ofrece un interesante blanco terapéutico y la utilidad de fármacos dirigidos a modular estos procesos, como los agentes demetilantes y los inhibidores de las histona deacetilasas (HDAC) se encuentra en evaluación. Resulta hoy evidente

que la biología molecular de la MFP presenta una heterogeneidad y complejidad imprevistas. Además de lo mencionado, las alteraciones citogenéticas, alteraciones a nivel de los pequeños ARN regulatorios (microRNAs) y la reciente descripción de mutaciones en genes que codifican para la maquinaria de splicing contribuyen a la patogenia molecular de la MFP. La variedad de mecanismos involucrados sugiere la necesidad de un enfoque terapéutico combinado, dirigido a múltiples blancos. Es de esperar que a partir de estos conocimientos, se logren en los próximos años avances en el tratamiento de estos pacientes que complementen los obtenidos con los inhibidores de JAK1/2.