

López-López, Elixabet (1); Uriz, Javier (2); Navajas, Aurora (3); García-Miguel, Purificación (4); García-Orad, África (1).

(1) Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, España (2) Unidad de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España (3) Departamento de Oncohematología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España (4) Departamento de Oncohematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede producir toxicidad severa (1). Hasta el momento, se han realizado estudios farmacogenéticos para encontrar marcadores de toxicidad en LLA pediátrica. Sin embargo, hasta la fecha, el gen *TPMT* es el único marcador de LLA con guías clínicas para la dosificación del fármaco (2).

La mayoría de los estudios se han centrado en las regiones codificantes, que sólo representan el 1,5% de todo el genoma. Un campo prometedor para la farmacogenética son las regiones que no codifican proteínas pero que pueden regularlas, como lo son los RNAs no codificantes (ncRNAs).

Alteraciones en la expresión o función de ncRNAs, microRNAs (miRNAs) y long-non coding RNAs (lncRNAs), han sido asociadas a la respuesta a fármacos en diversos tipos de cánceres (3,4). Estas alteraciones podrían ser debidas a polimorfismos genéticos. De hecho, ya se han descrito polimorfismos en ncRNAs asociados a la toxicidad (5).

El objetivo del presente estudio fue evaluar si los polimorfismos localizados en ncRNAs podrían influir en la respuesta al tratamiento.

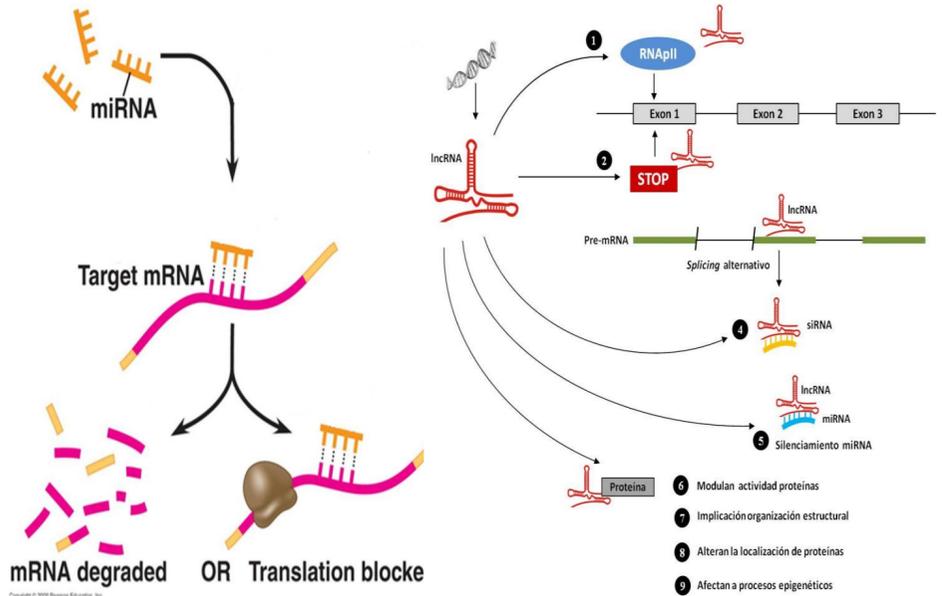


Figura 1: Funciones de A) miRNAs y B) lncRNAs

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Muestra:** Sangre periférica de 152 niños diagnosticados con LLA-B en remisión tratados con el protocolo LAL/SHOP en los hospitales de Cruces, Donostia y La Paz.

**Criterio de toxicidad:** Niveles plasmáticos de MTX en sangre a las 72 h (niveles normales:  $\leq 0.2 \mu\text{M}$ ; niveles altos:  $> 0.2 \mu\text{M}$ ), toxicidad hepática (GOT/GPT), vómitos, diarrea, mucositis, hiperbilirrubinemia, toxicidad renal (creatinina) y neurotoxicidad durante la consolidación.

**Genotipado:** 348SNPs: 135 SNPs en 15 lncRNAs y 213 SNPs en 206 miRNAs (todos los SNPs descritos hasta el momento con una MAF  $> 0,01$ ). El genotipado se llevó a cabo mediante la plataforma VeraCode GoldenGate de Illumina, en el CEGEN.

**Análisis estadísticos:** Se eliminaron los polimorfismos que no cumplían en controles el equilibrio de Hardy Weinberg (test de  $\chi^2$ ). Para el estudio de asociación se utilizó el test exacto de Fisher y regresión logística con el software R v2.14.1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 20 SNPs más significativos se encontraron asociados con aclaramiento del MTX, hepatotoxicidad, mucositis, bilirrubina y neurotoxicidad. De estos SNPs, 10 están localizados en 4 lncRNAs y 10 en miRNAs.

Tabla 1. SNPs estadísticamente significativos con la toxicidad al tratamiento en LLA infantil (consolidación)

Gen	SNP	MTX en plasma a las 72 h		Hepatotoxicidad	Mucositis	Bilirrubina	Creatinina	Neurotoxicidad
		$< 0.2 \text{ mmol/l}$	$> 0.2 \text{ mmol/l}$					
Long non coding RNA	LSAMP-AS3	rs4831124	OR 0,11 (0,005)	OR 2,56 (0,005)	OR 0,18 (0,005) (0,03)			
		rs7650115						
		rs4831212						
		rs10934308						
	MIR31HG	rs9942973	OR 0,11 (0,005)	OR 8,62 (0,001)				
rs10965041	OR 0,25 (0,008)							
		rs9657607						
		rs10124312		OR 6,4 (0,008)				
	MEG3	rs4906142		OR 3,5 (0,006)				
	C9orf53	rs2811708						
miRNA	hsa-mir-4700	rs1055070	OR 0,12 (0,009)					
	hsa-mir-4733	rs17885221	OR 0,17 (0,006)					
	hsa-mir-1208	rs2648841		OR 0,11 (0,0002)				
	hsa-mir-3615	rs745666		OR 4,94 (0,005)				
	hsa-mir-4741	rs7227168			OR 7,08 (0,001)			
	hsa-mir-3141	rs936581			OR 8,62 (0,001)			
	hsa-mir-4481	rs7896283					OR 3,6 (0,005)	
	hsa-mir-449c	rs35770269					OR 9,32 (0,006)	
	hsa-mir-5186	rs9842591					OR 2,4 (0,008)	
	hsa-mir-4520a	rs8078913				OR 9,44 (0,002)		

Nota: Los valores significativos en vómitos y diarrea eran cercanos a 0,05 y no se han incluido en las tablas

Entre los resultados destacan los lncRNAs LSAMP-AS3 y MIR31HG. En ambos se encontraron 4 SNPs asociados con niveles de MTX, hepatotoxicidad y mucositis, y con niveles de MTX y bilirrubina, respectivamente (Tabla 1).

LSAMP-AS3 ha sido asociado con mal pronóstico en cáncer colorrectal (6) y con menor supervivencia en osteosarcoma (7,8).

MIR31HG regula la proliferación y migración de células de cáncer de mama (8).

Esta es la primera vez que se asocian polimorfismos en lncRNAs con la toxicidad en el tratamiento de la LLA infantil.

## REFERENCIAS

- Pui et al. Blood. 2012;120(6):1165-74.
- http://www.fda.gov
- Nishioka C et al., Cancer Sci. 2014 Mar;105(3):297-307
- Zhang EB Oncotarget. 2014, 30; 5(8):2276-92
- Lopez-Lopez L. PLoS One. 2014 Mar 10;9(3):e91261
- Qui P J Transl Med. 2013 May 16;11(1):122
- Pasic I et al., Cancer Res. 2010 Jan 1;70(1):160-71
- Kresse S et al., Genes Chromosomes Cancer. 2009 Aug;48(8):679-93
- Shi Y et al., Biochem Biophys Res Commun. 2014 Apr 4;446(2):448-53.

Este proyecto fue financiado por RETICS (RD12/0036/0060), UPV/EHU (UFI 11/35) y Gobierno Vasco (IT661-13, SAI10/03, and 2006111015).

## CONCLUSIÓN

**Polimorfismos en ncRNAs pueden llegar a ser marcadores eficaces de toxicidad.**