

MOSAICISMO SOMÁTICO EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

Isabel Badell.

Hematología Pediátrica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

En genética se define el mosaicismo por la presencia en un mismo individuo de dos poblaciones celulares que se diferencian una de otra en el nivel de secuenciación del ADN, derivándose éste de un mismo cigoto. Una de las poblaciones es considerada como normal, mientras que a la otra se la considera mutante.

Existen diferentes tipos de mosaicismo, como el que se puede presentar en determinados tejidos, mitocondrias, cromosomas, líneas germinales y, el somático debido a una mutación de novo o el somático debido a una reversión de la mutación.

El mosaicismo debido a una reversión a la normalidad por pérdida de la mutación heredada, se ha descrito al observar una evolución favorable inesperada de algunos pacientes y/o la coexistencia de poblaciones celulares normales y anormales en el mismo individuo.

Estas reversiones a la normalidad de mutaciones heredadas se han observado en diversas enfermedades como son: la tirosinemia I, tres inmunodeficiencias congénitas (déficit de ADA, inmunodeficiencia severa combinada ligada al X y el síndrome de Wiskott-Aldrich), epidermolisis bullosa, síndrome de Bloom y la Anemia de Fanconi. Los mecanismos de reversión descritos son diversos y los efectos biológicos de esta reversión son también variables. Factores favorecedores de esta reversión pueden ser el porcentaje elevado de mutaciones de algunos tejidos y la ventaja selectiva proliferativa de las células sanas. Para detectar la reversión suelen ser más accesibles las células sanguíneas y la piel.

La Anemia de Fanconi comprende un grupo de enfermedades con herencia autonómica recesiva, que se diferencian entre ellas por la determinación de los grupos de complementación. Comparten una alteración de la hematopoyesis que puede evolucionar a aplasia medular, SMD o LAM, diversas malformaciones y fragilidad cromosómica. La fragilidad cromosómica se evidencia por la observación de roturas al incubarse con diepoxibuteno o mitomicina.

Algunos pacientes, estudiados por su cuadro clínico-biológico o en el contexto de un estudio familiar y que habían mostrado fragilidad cromosómica con diepoxibuteno, al estudiar los grupos de complementación mostraron insensibilidad a la mitomicina. En algunos de estos pacientes coincidía con mejoría de su cuadro hematológico. Al proceder al estudio en fibroblastos, se observa la persistencia de la sensibilidad a la mitomicina. Se ha demostrado que la reversión genotípica espontánea tiene lugar en la célula madre linfopoyética, si bien ello no protege del desarrollo de sucesivas alteraciones clonales citogenéticas y por tanto del desarrollo de una neoplasia hematológica. Todo esto sugiere que la corrección ex vivo de la célula madre hematopoyética por transferencia génica, puede no ser suficiente para lograr una hematopoyesis estable funcionante. También hay que tener en cuenta que la persistencia de la alteración a nivel de otros tejidos no protege de la susceptibilidad a neoplasia.

Se presenta la evolución clínico-biológica a largo plazo de varios pacientes con Anemia de Fanconi en los que se ha observado el fenómeno de mosaicismo.

Bibliografía: *J Med Genet* 2003; 40:721-8 , *PNAS* 2001; 98:2532-7, *Nature Genetics* 1999; 22:379-83, *Blood* 2005; 105:1329-1336, *Nature Genetics* 2005; 37: 921-2.