



# Revista Clínica Española



<https://www.revclinesp.es>

## V-038 - ESTUDIO DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS (LT) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 (EG1)

J. Sierra Monzón<sup>1</sup>, A. Camón Pueyo<sup>1</sup>, S. Olivera González<sup>1</sup>, C. Lahuerta Pueyo<sup>2</sup>, S. Menao Guillén<sup>2</sup>, J. Domingo<sup>3</sup> y M. Torralba Cabeza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. <sup>2</sup>Bioquímica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>3</sup>Hematología. Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. Zaragoza.

### Resumen

**Objetivos:** Describir a una cohorte de pacientes con EG1 y comparar su LT con una muestra de sujetos sanos.

**Material y métodos:** Cohorte de 9 pacientes diagnosticados de EG1 controlados en nuestra consulta de Enfermedades Minoritarias. Se describe el genotipo, fenotipo (scores GauSSI, GD-DS3 y calidad de vida, biomarcadores) y tratamiento de los mismos. Se comparan con controles sanos y no fumadores, pareados por edad y sexo, procedentes del Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. LT se cuantificó en monocitos de sangre periférica aislados por el método Ficoll, mediante la técnica descrita por Cawthon que se basa en el nº de ciclos (Ct) que una PCR en tiempo real requiere para amplificar una cantidad de material genético suficiente para alcanzar un nivel umbral de fluorescencia preseleccionado. Posteriormente el Ct de los telómeros (T) se compara con el Ct de un gen de referencia de copia única (S), que no sufre nunca cambio en el tamaño, según la fórmula:  $\text{Ratio T/S} = 2^{[-(\text{CtT}-\text{CtS})]}$ . De este modo si T/S es igual a 1 el gen de referencia y el telómero son iguales, si 1 el gen de referencia es mayor al telómero y viceversa. Análisis estadístico de los datos mediante la herramienta informática SPSS®.

**Resultados:** Los 9 pacientes (5 mujeres) tenían una edad media al diagnóstico de 24 años (rango 1-51) con una edad actual de 44 (10-63). La mutación más frecuente fue la N370S/N370S (5 casos), siendo los otros 4 heterocigotos para N370S. La puntuación media en el GauSSI fue 3 ( $\pm 2,18$ ), GD-DS3 1,09 ( $\pm 0,92$ ) y el cuestionario SF36 119,48 ( $\pm 20,46$ ). La determinación media de los biomarcadores fue quitotriosidasa 265,89 nM/ml prot.h ( $\pm 374,87$ ), CCL18 81 ng/mL ( $\pm 46,43$ ) y ferritina 513,56 ng/ml ( $\pm 398,82$ ). Siete de nuestros pacientes recibían tratamiento enzimático sustitutivo y 2 Miglustat. El ratio T/S para los casos fue de 0,017 ( $\pm 0,02$ ) y para los controles 0,006 ( $\pm 0,004$ ), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos ( $p = 0,015$ ). Se encontró una correlación estadísticamente significativa, entre los 3 biomarcadores (quitotriosidasa, CCL18 y ferritina) entre sí y con la afectación ósea. No se encontró correlación entre LT y el resto de las variables.

**Discusión:** La EG1 es una enfermedad por depósito lisosomal cuya fisiopatología va más allá del simple depósito de glucocerebrosidasa. En la EG aparece fibrosis, el TGF-beta se encuentra elevado, insuficiencia medular y predisposición al cáncer (mieloma múltiple y hepatocarcinoma). Estas características también aparecen en un grupo de enfermedades llamadas teloméricas. El tamaño de los telómeros de nuestros pacientes con EG es mayor que el de sus controles. Para hacer una adecuada interpretación, se debe correlacionar LT con la actividad de la telomerasa (enzima encargada de reparar y alargar los telómeros). De

esta manera nos podríamos encontrar ante 2 escenarios diferentes (tabla).

Telomerasa elevada

Telomerasa disminuida

Inmortalidad celular (células madre, pluripotenciales y tumorales)

Elongación de los telómeros por vía diferente a la telomerasa (aparece en algunos tumores hematológicos)

Activación celular relacionada con la inflamación

*Conclusiones:* Si los resultados de nuestro estudio se confirman con una muestra más grande, la enfermedad de Gaucher debería ser considerada como una enfermedad telomérica.