

Metilação e expressão do gene *JUNB* na leucemia mieloide crônica

JUNB methylation and expression in chronic myeloid leukemia

Katia B. B. Pagnano

O gene *JUNB* é um regulador fundamental da mielo-pose e sua expressão tem papel na iniciação, progressão e manutenção da diferenciação mieloide.^{1,2} A inativação do *JUNB* em camundongos transgênicos resulta numa doença mieloproliferativa semelhante à leucemia mieloide crônica (LMC) em humanos, inclusive na evolução para uma fase blástica.² Estudos iniciais de Yang *et al.* mostraram uma baixa expressão desse gene em fases avançadas de LMC.³ Inicialmente foi feita a hipótese de que a metilação de seu promotor seria responsável pelo silenciamento do gene. Na avaliação de 32 pacientes com LMC, a maioria apresentava metilação do *JUNB*.

No artigo apresentado neste número da RBHH intitulado "Padrão de metilação dos genes *SOCS-1* e *JUNB* em pacientes com leucemia mielóide crônica", os autores avaliaram o *status* de metilação do gene *JUNB* e *SOCS-1* (região promotora e éxon 2) de pacientes com LMC pré e pós-transplante de medula óssea.⁴

Recentemente, Hoshino *et al.*, 2009, na análise de metilação de 62 pacientes com LMC, não observaram nenhum caso com metilação do *JUNB*, utilizando o mesmo método de Yang *et al.* Através de outro método, denominado COBRA (*combined bisulfite PCR restriction analysis*), a metilação do *JUNB* foi observada em 3% dos pacientes. Através de PCR em tempo real, também demonstraram que, tanto em linhagens celulares como em pacientes com LMC, ocorre a perda progressiva de expressão do *JUNB* à medida que a doença avança para as fases acelerada e blástica.⁵ Esses resultados foram validados numa outra coorte de 82 pacientes, através da análise de microarranjos, mostrando que a hiporregulação do *JUNB* na LMC ocorre por um mecanismo independente da metilação. Uma outra observação interessante é que, em nove pacientes com LMC em fase crônica, observou-se um aumento na expressão de *JUNB* após tratamento com imatinibe, sugerindo que sua expressão poderia ser regulada pela atividade da quinase BCR-ABL, inibida pelo imatinibe.

No estudo publicado nessa edição, os autores não encontraram diferenças no padrão de metilação do *JUNB* entre pacientes com LMC e controles normais, e, em concordância com o trabalho de Hoshino *et al.*,⁴ observaram que metilação do *JUNB* é pouco frequente na LMC. Houve uma mudança não significativa no padrão de metilação do *JUNB* em cinco pacientes no pós-transplante. No entanto, não foi feita a avaliação da expressão do *JUNB* nessa população, o que poderia acrescentar dados interessantes, principalmente se relacionados à resposta com imatinibe ou na alteração da expressão, comparando-se pré e pós-transplante.

A relação do *JUNB* com prognóstico e patogênese da LMC ainda necessita de estudos adicionais, e talvez possa contribuir no entendimento da evolução da doença para as fases mais avançadas e no desenvolvimento de futuras terapêuticas.

Referências Bibliográficas

1. Lord KA, Abdollahi A, Hoffman-Liebermann B, Liebermann DA. Proto-oncogenes of the fos/jun family of transcription factors are positive regulators of myeloid differentiation. *Mol Cell Biol.* 1993;13(2):841-51.
2. Passegué E, Jochum W, Schorpp-Kistner M, Möhle-Steinlein U, Wagner EF. Chronic myeloid leukemia with increased granulocyte progenitors in mice lacking junB expression in the myeloid lineage. *Cell.* 2001;104(1):21-32.
3. Yang MY, Liu TC, Chang JG, Lin PM, Lin SF. JunB gene expression is inactivated by methylation in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2003;101(8):3205-11.
4. Pena MCR, Pardini MIMC, Colturato VAR, Pinheiro NA. Methylation status of the *SOCS 1* and *JUNB* genes in chronic myeloid leukemia patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(3):147-152.
5. HHoshino K, Quintás-Cardama A, Radich J, Dai H, Yang H, Garcia-Manero G. Downregulation of *JUNB* mRNA expression in advanced phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2009;33(10):1361-6.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 24/05/2009

Aceito: 20/05/2009

Médica Hematologista

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas-SP.

Correspondência: Katia Borgia Barbosa Pagnano

Hemocentro-Unicamp

Rua Carlos Chagas, 480

13083-970 – Campinas-SP – Brasil

E-mail: kborgia@unicamp.br