

LAS GANANCIAS EN 1Q Y 6P PERMITEN DIFERENCIAR DOS GRUPOS DE LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE (LDCG) AGRESIVOS

C. Robledo^a, J.M. Hernández^b, E. Conde^c, E. Lumbreras^a, R. Arranz^d, E. García^a, T. Flores^e, I. Rodríguez^a, A. Sáez^f, D. Caballero^b, J.L. García^a

^aCentro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca; ^bServicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ^cHospital de Valdecilla; ^dHospital de la Princesa; ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca y ^fHospital de Granada.

Objetivos: Estudiar los cambios genómicos detectados mediante CGH-arrays y analizar los perfiles de expresión génica en pacientes con LDCG de mal pronóstico tratados con el protocolo MEGACHOP.

Pacientes: Se analizaron 25 pacientes con LDCG e IPI alto tratados con el protocolo MEGACHOP. Los ADNs se extrajeron de ganglios de muestras frescas o parafinadas. En 13 de los 25 pacientes se extrajo el ARN para el estudio de expresión génica.

Métodos: El array genómico estaba compuesto por 3500 clones de la librería RP-11 (Instituto Sanger, Cambridge) que analizan la totalidad del genoma humano. El estudio de la expresión génica se llevó a cabo sobre el microarrays de oligonucleótidos HU-133A (Affymetrix), que contiene 22.283 sondas que identifican más de 15.000 genes. El análisis de los datos, normalizados por el programa RMA, se realizó mediante el algoritmo de “clustering” no supervisado para generar dendrogramas (“GeneCluster/TreeView”). El análisis supervisado se realizó con los algoritmos SAM (“Significant Analysis of Microarrays”). Para el análisis de las vías biológicas se utilizó la aplicación “Ingenuity Pathways Analysis”.

Resultados: La mayoría de los LDCG (88%) presentaban alteraciones genómicas. Las ganancias más frecuentemente observadas afectaron a las regiones 1q (52%), 6p (36%), 7q, 11p, 11q, 12q (24%), mientras que las pérdidas se localizaron en 15q (40%), 17p (32%), 2q, 3p, 4q, 16q, 21q (28%), 1p, 3q, 8q, 10q, 13q, 18q (24%). El array genómico permitió definir alteraciones de tamaño inferior a 2MB en las siguientes regiones: ganancias en 6p21 (40%); 3q28 y 12q12 (20%) y en 7q32-q32.2 (16%) así como pérdidas en 15q22-q31 (64%); 2q32.2-q24 (36%); 13q13.3, 14q32, 6q22 y 17p131, (32%); 17p11 (28%); 18q21 (24%); 8q23 y 11q12.2-q13.2 (20%). Las ganancias en el cromosoma 1q estaban asociadas con las ganancias en 6p, 11q y 12q, mientras que las pérdidas en 17p lo estaban con las pérdidas en 15q, 18q y 20q. El estudio de los perfiles de expresión génica puso de manifiesto la existencia de dos ramas diferenciadas: 1. Un grupo de LDCG-B con ganancias en 1q que presentaba a nivel funcional mayor tendencia a apoptosis y que estaba caracterizado por la sobreexpresión de genes que codifican para moléculas de adhesión celular (VCAM-1, SELPLG, CD4), apoptosis (MYO18A) y que participan en la ruta de las MAPK (MAP3K3). 2. Otro grupo de LDCG-B con ganancias en 6p, que estaba caracterizado por mayor proliferación celular y sobreexpresión de los genes *DKC1* y *GNL3*.

Conclusiones: El estudio de los LDCG-B mediante la combinación de microarrays genómicos y de expresión permite establecer grupos diferentes en los que existe una asociación entre las alteraciones genómicas y funcionales.