

HERRAMIENTA BIOINFORMÁTICA "GEPAS" EN EL ANÁLISIS DEL PERFIL GENÓMICO DE FORMAS MOLECULARES DE LLC-B

C. Reinoso^{a,b}, E. Jantus^{a,b}, D. Montaner^d, M. Marín^c y J. García-Conde^b

^aAmbos deben ser considerados como primer autor. ^bHematología Molecular CIPF. ^cFundación para la Investigación Htal Clínico. ^dUnidad de Bioinformática-CIPF. Valencia.

La LLC-B es una enfermedad linfoproliferativa con firma molecular propia. Pacientes (ptes) con células B no mutadas en IgVH y expresión alta de CD38 o ZAP70, presentan progresión en menos tiempo y menor supervivencia. El análisis por arrays permite obtener genes ordenados por expresión diferencial. En cambio, existen casos en los que no se obtienen diferencias significativas en los datos por la variabilidad biológica interindividual. La aplicación de la herramienta Fatiscan de Gepas (www.gepas.org) detecta con más sensibilidad grupos de genes con anotaciones funcionales comunes combinando medición experimental con información biológica, dando bloques de genes que comparten un mismo GO (proceso biológico) o KEGG (vía) sobreexpresados en un grupo de muestras. Nuestro objetivo es utilizar las herramientas de Gepas para analizar el perfil genómico de formas moleculares de LLC-B, estadio A, para identificar con mayor sensibilidad marcadores y rutas moleculares discriminantes. Para ello se utilizaron células B seleccionadas de 36 ptes de LLC-B y de 11 muestras de donantes sanos (controles). Se extrajo de RNA total seguida de hibridación con array U133 Plus 2.0 (Affymetrix). Los datos fueron normalizados mediante análisis RMA (Robust Multichip Average). La expresión génica diferencial se analizó utilizando el módulo "Pomelo" de GEPAS, luego los genes ordenados se introdujeron en Fatiscan. Algunos de los genes con expresión diferencial (FDR < 0,05) encontrados en la comparación de IgVH mut vs no mut son: IgVH mut: BCL11A, DUSP22, PDLIM5, SVH, NFATC1, RIN3, RAB30, NFATC2; IgVH nomut: MGC9913, RGS4, CRY1, DMD, TUBB6, ITGA9, BCL7A, LPL. Fatiscan encontró en esta misma comparación, diferencias significativas en varias vías metabólicas: muerte celular, ciclo celular, reparación DNA, adhesión celular, señalización vía proteínas G. En las comparaciones entre grupos con expresión alta o baja de CD38 o ZAP70 no se hallaron genes diferencialmente expresados, en cambio Fatiscan fue capaz de hallar KEGG o GOs con diferencias significativas en estos grupos: CD38 < 20%: Señalización mediada por receptor B /proteínas G; ZAP70 < 20%: Apoptosis, señalización mediada por receptor B, rta. inmune; ZAP70 > 20%: Señalización célula-célula, regulación de ciclo celular, dif. celular.

Conclusión: Las herramientas de Gepas son útiles para hallar genes y vías expresadas diferencialmente en LLC-B en función de las mutaciones de IgVH. El módulo Fatiscan es capaz de detectar distribuciones asimétricas de grupos de genes, incluso en casos con asimetrías modestas, como es el caso de CD38 y ZAP70 donde el análisis clásico no aportó genes con diferencias estadísticas significativas.

Financiado por: FISPI-050417/051001/020889