

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE CÉLULAS PLASMÁTICAS CD 138+ DE MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE ARRAYS DE CGH DE ALTA RESOLUCIÓN. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MARCADORES: DUPLICACIONES, AMPLIFICACIONES Y DELECCIONES HOMOCIGOTAS

C. Largo<sup>a</sup>, B. Sáez<sup>b</sup>, M.R. Salazar, F. Prosper<sup>c</sup>, M. Ardanaz<sup>d</sup>, J. Ferreira<sup>e</sup>, F. Floristán<sup>f</sup>, J.A. Márquez<sup>g</sup>, C. Mateos<sup>h</sup>, A. Gorosquieta<sup>i</sup>, G. Pereda<sup>j</sup>, M.J. Calasanz<sup>b</sup> y J.C. Cigudosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Citogenética Molecular, C. Nnal. Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

<sup>b</sup>Departamento de genética, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra. <sup>c</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. <sup>d</sup>Hospital Txagorritxu, Vitoria. <sup>e</sup>Hospital Donostia, San Sebastián. <sup>f</sup>Hospital de Cruces, Bilbao. <sup>g</sup>Hospital de Basurto, Bilbao. <sup>h</sup>Hospital Virgen del Camino, Pamplona. <sup>i</sup>Hospital de Navarra, Pamplona. <sup>j</sup>Hospital de Santiago, Vitoria.

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la acumulación de células plasmáticas malignas en médula ósea. Los pacientes presentan gran variabilidad en sus características clínicas, respuesta al tratamiento y tiempo de supervivencia. En la mitad de los casos, la transformación neoplásica comienza con una translocación que yuxtapone el gen de *IGH* con un oncogen. También se conocen otras alteraciones genéticas, ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas, que son frecuentes pero que están menos caracterizadas, y podrían contribuir al fenotipo tumoral.

**Objetivo.** Caracterización de variaciones en el número de copias de ADN presentes en células plasmáticas CD138+ de muestras de pacientes con MM mediante la hibridación del ADN genómico en arrays de CGH de alta resolución.

**Material y métodos.** Los experimentos de arrays de CGH se llevaron a cabo con ADN de células plasmáticas seleccionadas con MACS para el marcador CD138. Se han incluido 26 casos de MM al diagnóstico, 16 hombres y 10 mujeres. El 85% de los casos mostraban un cariotipo normal en el análisis citogenético. Para la determinación de las translocaciones que involucran a genes IG se realizó la técnica de FISH con las sondas LSI *IGH* Dual Colour, Break Apart Probe (Vysis) y una sonda de *IGL* no comercial. Para el análisis de los perfiles genómicos se utilizó la plataforma de arrays de oligonucleótidos de Agilent (Human Genome CGH Microarray 44A/B). El análisis de los arrays se realizó con el paquete informático CGH Analytics 3.2.25 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA).

**Resultados:** 1. El estudio de las variaciones en el contenido génico, realizado con células seleccionadas, permitió la identificación de un gran número de ganancias y pérdidas en todas las muestras analizadas. Mediante FISH se demostró que 9 de los casos tenían translocaciones de *IGH* y dos en *IGL*. Se detectaron 270 cambios de número de copia, con un mediana de 8,5 alteraciones por caso y un rango que oscila entre 2 y 26 alteraciones por caso. 2. La mitad de los casos contenían ganancias de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 15 y 19. Estos casos definieron el grupo de mielomas hiperdiploides de nuestra serie. El 38% de los casos presentaba delecciones en 13q. Entre las alteraciones más frecuentes aparecían las ganancias en 19p, 1q y una nueva duplicación en Xq21. 3. Gracias a esta técnica de alta resolución, por primera vez se han identificado delecciones homocigotas en 6q, 11q, 13q y Xq, así como amplificaciones en 6q, 9q, 16q y 17q. Por último se han establecido 68 regiones mínimas de alteración que servirán para los siguientes estudios de clustering y asociaciones con otros factores.

**Agradecimientos:** Red Temática FIS G03/136: Mieloma Múltiple y otras gammopatías: de la génesis a la terapéutica.