

## IDENTIFICACIÓN DE DIFERENCIAS MOLECULARES EN LOS SUBGRUPOS GENÉTICOS DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B (LLC-B) MEDIANTE ARRAYS GENÓMICOS Y DE EXPRESIÓN

A. Rodríguez<sup>a</sup>, C. Robledo<sup>a</sup>, J.A. Hernández<sup>b</sup>, E. Lumbreras<sup>a</sup>, E. García<sup>c</sup>, P. Martín<sup>d</sup>, M. Delgado<sup>d</sup>, R. Benito<sup>a</sup>, M. Pozo<sup>d</sup>, M. González<sup>d</sup>, J.L. García<sup>a</sup>, J.M. Hernández<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hematología. Centro de Investigación del Cáncer. <sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Fuenlabrada.

<sup>c</sup>Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. <sup>d</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.

**Objetivo:** Profundizar en el estudio molecular de la LLC mediante un análisis global del genoma y del transcriptoma.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 89 muestras de SP y MO procedentes de pacientes con LLC, combinando arrays de expresión (Human Genome U133 Plus GeneChip con 54375 sondas, de Affymetrix) y arrays genómicos (1Mb-CGHarray, con 3299 clones procedentes del "Sanger Institute", Cambridge). En todos los casos se disponía de datos clínicos, FISH y mutación somática de IGH. El 75% de los casos presentaban alteraciones por FISH: 13q- (58%), +12 (24%), 11q- (12%), 17p- (7%) y el 55% tenían mutación somática de IGH.

**Resultados:** i)CGHarray: Se observaron alteraciones en el 71% de los casos: ganancias en 1p/1q y 22q (24%), 16q, 20q y 21q (22%) y pérdidas en 3q (22%), 2p (19%), 4q y 14q (17%). Estos datos corroboran la heterogeneidad de la LLC-B. Además se comprobó que había buena correlación entre los datos de CGHarray y de FISH. No se detectaron alteraciones genómicas características en los casos con mutación somática. Los casos con +12 por FISH no tenían una ganancia global de este cromosoma y la CGHarray permitió delimitar ganancias en 12q12-q24. Las asociaciones más frecuentes en los enfermos con pérdida de 13q fueron ganancias en 22q (50%) y 20q (43%) mientras que los casos con pérdidas de ATM se asociaban con pérdidas en 1q22, 3p25 y 4p16. ii)Perfil de expresión génica (PEG): los enfermos con LLC sin mutación somática de IGH presentaban cambios en la expresión de 80 genes. 70 estaban sobreexpresados e implicados en el desarrollo de la angiogénesis (ANGPT2), proliferación celular (ZAP70, CSNK2A1, SMAD3) y en la regulación del ciclo celular (APBB2, BCAT1), lo que se relaciona con la agresividad clínica de este subgrupo. Al comparar el PEG de los enfermos con > 70% de pérdida de 13q con los enfermos sin alteraciones citogenéticas, se observaron diferencias en 290 genes, de los cuales 267 estaban sobreexpresados. Estos genes favorecen la apoptosis (BCL2L11, CALR), la ubiquitinación (UBE2L3, UBE2V1, USP9Y) e inhiben la proliferación (CD164), todo lo cual se podría relacionar con el mejor pronóstico de los enfermos con 13q-. iii)Correlación CGHarray-Expresión génica: en el grupo de enfermos que presentaba ganancias en 12q12-q24 se detectaron diferencias significativas en la expresión de 114 genes. De ellos 91 estaban localizados en 12q12-q24 y estaban sobreexpresados con respecto a los enfermos sin ninguna alteración los genes LEMD3 y CAND1 (proliferación), MARS (transcripción) y DYRK4 (ciclo celular).

**Conclusiones:** Hay una buena correlación entre los datos de FISH y de CGHarray. Los arrays genómicos demuestran la existencia de nuevas alteraciones recurrentes en la LLC-B y confirman el efecto de dosis génica en los casos con ganancia 12q12-q24. Los perfiles de expresión identificados permiten profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares que conducen a comportamientos diferentes en los subgrupos de pacientes con LLC