

ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS GENÓMICOS, PERFILES DE EXPRESIÓN Y EXPRESIÓN PROTEICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB) DE MAL PRONÓSTICO TRATADOS CON MEGA-CHOP

C. Robledo^a, JM. Hernández^b, E. Conde^c, E. Lumbreras^a, R Arranz^d, E. García^a, T Flores^e, A. Sáez^f, I. Rodríguez^a, S. González^a, D. Caballero^b, JL. García^a. ^aCentro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca; ^bServicios 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 el genoma, transcriptoma y proteoma de un grupo de pacientes diagnosticados de LDCGB con IPI alto tratados uniformemente e identificar factores genéticos que puedan ser marcadores de la agresividad de la enfermedad.

Material y métodos: 41 pacientes diagnosticados de LDCGB de mal pronóstico con IPI>3 tratados con el protocolo MEGACHOP seguido de TPH (grupo GEL-TAMO). El ADN se obtuvo de muestras de parafina (22 casos) y tejido fresco (19 casos). a) Array genómico (aCGH): compuesto por 3429 clones (BAC/PAC) de la librería RP-11 (Sanger Center). b) Perfiles de expresión: se realizaron en 12 ARN hibridados con el chip HU-133A (Affymetrix). c) Proteoma: se realizó Tissue-array con 29 AcMo.

Resultados: El 95% de los LDCGB analizados con aCGH mostraron alteraciones. Los cambios más frecuentes fueron ganancias en 7p22.1(58%), 11q23.3(49%), 3p21.1(46%), 6p21.1 y 11q12.2(44%) y pérdidas en 5q21.1(32%), 8q23.1, 11q14.3(24%) y 17p13(17%). Los cambios en el ADN se correlacionaron con las características clínicas. Ganancias en 3p21, 6q21, 12q12 y 12q24 se observaron en enfermos más jóvenes (<60años)($p<0.05$) y los síntomas B se asociaron con pérdidas en 2p12, 2q36 y 11q14($p<0.05$). El estadio III-IV de Ann-Arbor ($p<0.05$) se relacionó con ganancias en 1p36, 1q21, 3p21, 6p21, 20q y pérdidas en 5q21.1 mientras que los enfermos con pérdidas en 10q23.1 y 17p13.2 vivieron menos tiempo (medianas: 10meses/ $p=0.02$ y 11meses/ $p=0.021$, respectivamente). En el 46% de los pacientes se observó asociación entre las ganancias de 3p21.1, 6p21.1, 7p22.1 y 11q23.3($p=0.001$). En este grupo los cambios genómicos se asociaron con características clínicas: estadio III-IV de Ann-Arbor (95%), menores de 60años (90%), presencia de síntomas B y aumento de LDH (79%). El estudio de expresión génica mostró la existencia de dos ramas diferenciadas: a) Un grupo de LDCGB con ganancias en 6p21 y pérdidas en 11q14 caracterizado por sobreexpresión de genes que codifican para moléculas de adhesión celular (*VCAM1*), Apoptosis (*MYO18A*) e implicados en la ruta de las MAPK (*MAP3K3*), b) Otro grupo de LDCGB con pérdidas en 1q42 y 17p13.2, caracterizado por mayor proliferación celular y sobreexpresión de *NFkB* y *LTBR*. El análisis de los tissue-array, mostró que el 95% de los LDCGB tenían sobreexpresión de los marcadores: MUM1 (78%), Bcl2, Bcl6, CDK7 (68%), MCL1, Survivina (61%), CD3 (58%), BLIMP1 (56%). El aumento de la expresión de la Survivina se relacionó con ganancia de material genómico en 17q25.3 (48%). Se observaron ganancias en 5q13.2 y 11q23.3 en el 39% y 41% de los pacientes que presentaban aumento de los marcadores para CDK7 y CD3, respectivamente.

Conclusiones: En los LDCGB se producen importantes cambios a nivel del genoma y del transcriptoma de la célula tumoral. Algunos de ellos están relacionados entre sí, lo que podría identificar nuevos subtipos dentro de este grupo de linfomas. Hay asociación entre la expresión de proteínas y las alteraciones genéticas.