

OPTIMIZACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE RIESGO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO MEDIANTE PERFILES DE ADN GENÓMICO (ARRAYCGH)

J. Suela^a, S. Álvarez^a, M. Ardanaz^b, R. García^c, J.A. Marquez^d, C. Mateos^e, J. Rifon^f, M.J. Najera^g, F. Floristan^h, M. Zudaireⁱ, G. Hermida^j, G. Azaceta^k, A. Pereda^l, M.D. Otero^m, M.J. Calasanz^m y J.C. Cigudosa^a

^aCitogenética Molecular, Centro Nacional Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid,

^bHospital Txagorritxu, Vitoria, ^cHospital Donostia, San Sebastián. ^dHospital de Basurto, Bilbao, ^eHospital Virgen del Camino, Pamplona. ^fClínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

^gHospital San Millán, Logroño. ^hHospital Cruces, Bilbao. ⁱHospital de Navarra Pamplona.

^jHospital General Yague, Burgos. ^kHospital Santiago, Vitoria. ^lHospital Clinico Lozano Blesa,

Zaragoza ^mDepartment of Genetics, University of Navarra, Pamplona.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tumor hematológico caracterizado por la proliferación clonal de precursores mieloides indiferenciados. Los marcadores genéticos y citogenéticos se emplean para su correcta clasificación, estimar el pronóstico e incluir a los pacientes en grupos de riesgo. Se trabajo con tres grupos de riesgo favorable, intermedio o adverso. Sin embargo, la mayoría de los carecen de información cromosómica o genética precisa o suficiente (ej. leucemias con cariotipo normal o con trisomía 8) para asociar un pronóstico adecuado, por lo que más del 50% de las LMA se engloban en un grupo intermedio, caracterizado por una alta variabilidad en cuanto a la supervivencia global.

Objetivo: Caracterizar la firma genómica de una población de LMA *de novo* de pronóstico intermedio mediante el uso de arrays de CGH de alta resolución basados en oligonucleótidos.

Material y métodos: Se analizó el ADN de 100 casos de LMA *de novo* (*excluyendo promielocítica*), incluyendo 74 casos del grupo intermedio con 45 muestras de cariotipo normal. Todos los casos fueron previamente caracterizados clínica y citogenéticamente. El análisis molecular fue realizado usando plataformas de array de CGH de oligonucleótidos con un total 44000 sondas que mapeaban todos los genes conocidos a resolución genómica media de 45Kb.

Resultados: 1. Detectamos alteraciones en el número de copias de ADN en el 89% de los casos. 2. Aunque la mayoría de los casos tenían un número bajo de alteraciones, el 20% mostraron un elevado grado de inestabilidad (entre 8 t 37 alteraciones). 3. Cuatro deleciones representaban con significación estadística este grupo altamente inestable y pueden ser usadas como marcadores de mal pronóstico mediante FISH. Entre ellas, una deleción de 1.5 Mb en 17q11.12 (implicando al gen NF1) y una deleción de 750 Kb en la region 5q31. 4. Los grupos de inestabilidad genómica están significativamente asociados a supervivencia global (SG) a 3 y 5 años, así como a otros factores pronósticos. La variable de inestabilidad resultó independiente de otros criterios. 5. La combinación de inestabilidad genómica, citogenética y FLT3/ITD produce un sistema de clasificación pronóstica que minimiza el tamaño del grupo intermedio (pasa de 74 a 16 casos) con una SG a 5 años del 25% y aumenta los grupos de riesgo favorable y adverso manteniendo las SG de 45,5% y 16,1%, respectivamente. Es la primera vez que un estudio mediante perfiles de ADN genómico supone una mejora evidente del sistema de clasificación de riesgo genético.