

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS REORDENAMIENTOS DEL GEN DE LA CADENA PESADA DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

E. Sebastián<sup>1</sup>, M. Alcoceba<sup>1</sup>, A. Balanzategui<sup>1</sup>, S. Montes-Moreno<sup>2</sup>, L. Marín<sup>1</sup>, M.E. Sarasquete<sup>1</sup>, M.C. Chillón<sup>1</sup>, N. Puig<sup>1</sup>, R. Corral<sup>1</sup>, A. Redondo<sup>1</sup>, A. Martín<sup>1</sup>, M.D. Caballero<sup>1</sup>, R. García-Sanz<sup>1</sup>, J.F. San Miguel<sup>1</sup>, M. González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular/Histocompatibilidad. Servicio de Hematología.

Hospital Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

**Introducción:** El estudio de los reordenamientos del gen IgH en síndromes linfoproliferativos B (SLP-B) ha permitido identificar el uso preferencial de determinados segmentos génicos VDJ que sugieren su selección por un antígeno común. Además, en algunos casos, su uso se correlaciona con la presencia o no de mutaciones somáticas (HMS >2%) del gen IgH y con un comportamiento clínico-biológico y pronóstico diferente. Hasta la fecha, estos estudios están disponibles en algunos SLP-B (LLC, L. Manto, MM), sin embargo, en el LBDCG, a pesar de su alta frecuencia, la información disponible es escasa (series histológicamente heterogéneas y/o pequeño número de casos).

**Objetivos:** Caracterización molecular de los reordenamientos del gen IgH en pacientes con LBDCG: análisis de los segmentos empleados tanto en los reordenamientos completos (VDJH) como incompletos (DJH) y estudio del patrón de HMS.

**Pacientes:** Se incluyen 129 pacientes diagnosticados de LBDCG-NOS según la clasificación de la OMS-2008.

**Métodos:** En muestra tumoral de adenopatías (70% material fresco y 30% fijado en formol e incluido en parafina) se realizó la amplificación de los reordenamientos clonales según Biomed II seguido de su caracterización mediante secuenciación directa. Se empleó el test de Fisher para las comparaciones entre grupos, corrigiendo los valores estadísticamente significativos por el test de Bonferroni (Pc).

**Resultados:** En 114 pacientes se obtuvo reordenamiento completo VDJH (89%) y en un 46% de los casos un reordenamiento incompleto DJH, observándose ambos en el 37%. Las familias VH3 (45%) y VH4 (32%) fueron las más representadas. Se observó un uso preferencial del segmento VH4-34 en comparación con linfocitos B normales (16% vs 6,5%,  $p=0,0008$ ,  $Pc=0,04$ ) y una menor frecuencia de VH3-30 (2% vs 9%,  $p=0,004$ ,  $Pc=NS$ ). En los reordenamientos completos, la familia DH3, al igual que en linfocitos B normales, fue la más usada, estando por el contrario infrautilizada en los incompletos (37% vs 15%,  $p=0,02$ ,  $Pc=NS$ ), en los que DH2 (31%) fue la predominante. Dos de los segmentos más empleados en reordenamientos completos, DH3-22 (10%) y DH3-3 (7%), no se observaron en incompletos. Finalmente, el segmento JH4 fue el más utilizado tanto en reordenamientos completos (42%) como en incompletos (60%). Como era esperable, la mayor parte de los reordenamientos completos (92%) presentaban HMS (media 12%, rango 2.2-33%), al contrario que en incompletos, donde el 89% fueron no mutados.

**Conclusiones:** En este estudio preliminar en LBDCG se describe un uso preferencial de algunos segmentos génicos VDJ, cuya incidencia y posible significación clínico-pronóstica deberá ser validada en series independientes.