

ANÁLISIS DE ARRAYS DE GENOMA COMPLETO EN LINFOMA FOLICULAR: IDENTIFICACIÓN DE POLIMORFISMOS RELACIONADOS CON TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON R-FC

A. Rivero¹, I. Rapado¹, D. Lora-Pablos², A. Gómez de la Cámara², J.F. Tomás³, F. Gilsanz¹, J. Martínez-López¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. ²Unidad de Investigación Clínica.

Hospital Universitario 12 de Octubre. ³Servicio de Hematología. MD Anderson

Objetivos: Caracterización de polimorfismos (SNPs) genéticos asociados a toxicidad grave producidos por la acción de la combinación de los fármacos fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (R-FC) en pacientes con Linfoma Folicular (LF) e identificación de genes que puedan aportar un valor diagnóstico o pronóstico.

Pacientes y métodos: Se analizaron muestras de ADN de 69 pacientes afectados de LF incluidos en el protocolo terapéutico LNHF-03 mediante arrays de SNPs para genoma completo (Human 1M-Duo BeadChip, Illumina). Su procesamiento se realizó en el nodo CEGEN de Madrid (CNIO). Los genotipos obtenidos se visualizaron con el programa GenomeStudio Genotyping Module (Illumina). Se evaluaron eventos tóxicos hematológicos graves (anemia, linfopenia, neutropenia, leucopenia), infecciones y muertes, así como la ausencia de eventos graves. La identificación de SNPs significativos se abordó bajo dos enfoques: en el conjunto total de polimorfismos incluidos en el array, y los presentes en una selección de genes principales implicados en diversas rutas de acción y metabolización de los tres fármacos que recibieron los pacientes. Se emplearon los programas SPSS y GenABEL para realizar el análisis estadístico. Únicamente los SNPs con un p-valor inferior a la corrección de Bonferroni fueron considerados significativos.

Resultados: Las muestras procesadas mostraron un porcentaje de genotipos superior al valor umbral (*call rate*) del >94%. El análisis de los datos tanto con un *call rate* de 95 y 99% y una tasa de frecuencia alélica (MAF) > 1%, reveló resultados similares en ambos porcentajes. En el análisis de genoma completo, los eventos en los que se obtuvieron SNPs significativos que cumplían las restricciones de la corrección de Bonferroni (5.2×10^{-8}) fueron anemia, infecciones, libres de eventos y muertes. En concreto resultaron significativos 151 SNPs correspondientes a 59 genes y a regiones intergénicas de un total de 958304 marcadores seleccionados de acuerdo a los requisitos de calidad exigidos. En el enfoque centrado en genes relacionados con los fármacos, estas variables fueron las anteriores y además leucopenia (corrección de Bonferroni= 3.9×10^{-5}). Se hallaron 5 genes que contenían 10 SNPs significativos al analizar 1.347 marcadores seleccionados. Estos genes fueron ALDH1A1, BCL2, CYP2C8, SLC19A1 y TYMS.

Conclusiones: En los análisis realizados se han encontrado 64 genes significativamente asociados a la aparición de toxicidad en enfermos con linfoma folicular tratados con R-FC. Estos resultados deben ser convenientemente validados mediante otros métodos moleculares y estudios funcionales.

Fuentes de financiación: Fundación Eugenio Rodríguez Pascual