

ENFERMOS DE LLC CON ELEVADAS PÉRDIDAS DE 13Q PRESENTAN UNA EXPRESIÓN GÉNICA SEMEJANTE A LA DE LOS GRUPOS DE MAL PRONÓSTICO (17P- Y 11Q-)

A.E. Rodríguez¹, J.Á. Hernández², A. Risueño³, E. Ferriñán⁴, V. Sandoval⁵, A. García de Coca⁶, V. Gutiérrez⁷, C. Aguilar⁸, J.N. Rodríguez⁹, J. Galende¹⁰, T. Prieto⁷, J. de las Rivas³, M. González⁷, J.M.³ Hernández^{1,7}

¹ IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ² Servicio de Hematología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. ³ Bioinformática y Genómica Funcional. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ⁴ Unidad de Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ⁵ Hospital Virgen Blanca. León. ⁶ Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ⁷ Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁸ Hospital Sta. Bárbara. Soria. ⁹ Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ¹⁰ Hospital del Bierzo. Ponferrada

Las pérdidas en el brazo largo del cromosoma 13 (13q-) son la alteración genética más frecuente en la leucemia linfática crónica (LLC) y se asocian con un pronóstico favorable. Sin embargo, varios estudios recientes han demostrado que los pacientes 13q- son un grupo heterogéneo, ya que los enfermos con LLC y un elevado porcentaje de linfocitos clonales 13q- (>80%) presentan peor pronóstico que los casos con pocas pérdidas de 13q

Objetivo: Profundizar en los mecanismos que determinan las diferencias observadas en los pacientes con LLC y diferente porcentaje de células 13q-.

Pacientes y métodos: Se analizaron 135 pacientes con LLC al diagnóstico. En todos los casos se disponía de datos clínicos y FISH. Como control se utilizaron células CD19+ de donantes sanos. En todos los pacientes se analizó el perfil de expresión génica (PEG) con el array HG U133Plus (Affymetrix) y los resultados se confirmaron por Q-PCR. Un subgrupo seleccionado de casos se estudió además con el array GeneChip Human Exon 1.0ST. Para el análisis se utilizaron herramientas bioinformáticas disponibles en R (www.bioconductor.org)

Resultados: El análisis de expresión de los linfocitos B clonales de los enfermos con LLC y 13q- demostró la presencia de dos grupos: los casos con un alto porcentaje de células 13q- (>80%, 13qA) presentaban mayor proliferación y menor apoptosis por desregulación de genes de estas rutas. También estaba alterada la expresión de numerosos genes implicados en procesos tumorales: HSP90, TCL1, cMYC, FOS, SYK, BCL2 y miembros de la familia Ras. Los enfermos de LLC con un menor porcentaje de células con esta alteración (<60%, 13qB) tenían un PEG semejante al de los casos sin alteraciones por FISH. Estos resultados se validaron en una serie más amplia que también incluía los subgrupos citogenéticos de mal pronóstico 17p- y 11q-. Los análisis demostraron además que el PEG de los enfermos 13qA era similar al de los casos 17p y 11q. El análisis funcional mostró que las rutas más afectadas en los pacientes de estos tres grupos de mal pronóstico son la señalización por BCR (BLNK, CD79B, SYK, ATM, PRKC) y control del ciclo celular (CDK6, CDK2, CHEK1). Destaca la presencia de alteraciones en la expresión de micro-RNA en los casos 13qA: sobreexpresión de miR155 e infraexpresión de miR34a (asociada a 17p- y resistencia al tratamiento), miR223 (relacionado con progresión y mal pronóstico), miR221 y miR106b

Conclusión: Los enfermos de LLC 13qA se caracterizan por un PEG similar a los grupos citogenéticos de alto riesgo (17p- y 11q-). Sin embargo, los enfermos 13qB tienen un PEG semejante a los pacientes sin alteraciones citogenéticas. Estos resultados justificarían las diferencias clínicas observadas entre los dos subgrupos 13q.