

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA MEDIANTE SNP-A

I. Gómez<sup>1</sup>, D. Sánchez-Izquierdo<sup>1</sup>, J. Cervera<sup>1</sup>, E. Such<sup>1</sup>, M. Ibáñez<sup>1</sup>, I. Luna<sup>1</sup>, B. Costan<sup>1</sup>, E. Barragán<sup>1</sup>, P. Bolufer<sup>2</sup>, Ó. Fuster<sup>2</sup>, A. Gascón<sup>1</sup>, M. López<sup>1</sup>, M. Llop<sup>2</sup>, S. Dolz<sup>2</sup>, D. Martínez<sup>1</sup>, P. Montesinos<sup>1</sup>, L. Senent<sup>1</sup>, J. Martínez<sup>1</sup>, M.A. Sanz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Fundamentos:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la presencia del reordenamiento PML-RARA fruto de la translocación t(15;17)(q22;q12). Estudios en modelos murinos han demostrado que la presencia de esta alteración es condición necesaria pero no suficiente para la transformación leucémica, precisando de otras alteraciones adicionales, en su mayoría desconocidas, para desarrollar el fenotipo leucémico. La tecnología de arrays de SNPs (SNP-A) es una potente herramienta para el estudio de variaciones en el número de copias (CNV) y pérdidas de heterocigosidad (LOH) adquiridas en las neoplasias hematológicas. El estudio en paralelo de tejido sano permite descartar aquellas alteraciones en la línea germinal y, por tanto, no implicadas en la leucemogénesis.

**Objetivos:** Estudio piloto para detectar mediante SNP-A la presencia de anomalías citogenéticas crípticas en una serie de pacientes con LPA.

**Métodos:** Se estudiaron 13 pacientes (9H/4M) diagnosticados de LPA con una mediana de edad de 50 años (extremos 17-73). Cuatro pacientes presentaron características de M3v. La clasificación por grupos de riesgo fue: bajo (n=3), intermedio (n=6) y alto (n=4). Las muestras pareadas de ADN de médula ósea se extrajeron en el momento del diagnóstico y una vez alcanzada la remisión molecular. Todos los pacientes fueron tratados con los protocolos PETHEMA LPA 96 y 99 y alcanzaron remisión completa. Tras una mediana de 7,9 años de seguimiento, cuatro de ellos presentaron recaída medular. Se empleó el array Genome-Wide Human SNP 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA). Para el análisis pareado de las muestras se empleó el programa Chromosome Analysis Suite® utilizando como genoma de referencia para las anotaciones el GRCh31/hg19. Los criterios de detección para CNV fueron un mínimo de 10 sondas consecutivas en 100 Kb y para LOH, 100 sondas en 200 Kb. Las alteraciones en la línea germinal se excluyeron del análisis mediante inspección visual y por comparación con las variaciones polimórficas reportadas en la Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation/>).

**Resultados:** En el análisis citogenético convencional se observó una trisomía 8 en 2/13 (15%) pacientes como única alteración adicional. El empleo de SNP-A mostró la presencia de alteraciones adicionales en 6/13 (46%) pacientes. En total, el análisis reveló un total de 7 anomalías crípticas en el cariotipo: del(Xp), del(1q), del(6p),+der(8q), del(12p), +der(13q), dup(15q) (Tabla 1). En el caso 12, la duplicación del gen PML fue confirmada mediante FISH. No se observaron LOH de carácter adquirido.

Tabla 1. Tipo, localización y alteraciones encontradas mediante SNP-A en 6 pacientes con LPA. n.v.: no valorable						
	Cariotipo	SNP-A		Localización		Kb
		ganancias	pérdidas	proximal	distal	
1	t(15;17), +8	trisomía 8	6p24.3 – 25.1	4 883 499	7 409 514	2.526 146.364
7	t(15;17)		1q24.2	167 718 498	168 149 489	431
9	n.v.	8q13.3 – qter	Xp22.33	68 579 063 152 438	146 364 022 3 454 962	77.275 3.455
11	t(15;17), +8	trisomía 8				146.364
12	t(15;17)	15q24.1		74 168 174	74 304 138	136
13	t(15;17)	13q31.1 – qter	12p12.3 – pter	873 026 85 060 629	18 489 408 115 169 877	18.489 30.109

**Conclusiones:** El 31% de los pacientes con LPA presentó anomalías citogenéticas adicionales que no fueron detectables en el cariotipo convencional. La ampliación de la serie permitirá determinar el carácter recurrente o no de las mismas, así como el impacto pronóstico y/o terapéutico de estos hallazgos.