

## ANÁLISIS DEL PERFIL MUTACIONAL EZH2 (TYR641) EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DEL CENTRO GERMINAL

V. Martín-Palanco, G. Rodríguez, M.V. García Ortiz, M. Muñoz, A. Torres, J. Román-Gómez  
*Servicio Andaluz de Salud*

**Introducción:** La introducción de la tecnología de secuenciación de nueva generación ha permitido el análisis y descubrimiento de nuevas mutaciones en genes muy importantes para el desarrollo de las neoplasias hematológicas. Recientemente se ha descrito una mutación en el dominio catalítico de EZH2 en algunas neoplasias hematológicas como el linfoma folicular. Esta mutación ocurre exclusivamente en el codón 641 (Y641) permitiendo un marcado incremento de su actividad. Este gen codifica la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb 2 (PRC2) que media la trimetilación de la lisina 27 de la Histona 3 (H3K27me3) una marca epigenética asociada con el silencio transcripcional. Por todo esto el objetivo de nuestro trabajo es analizar el perfil mutacional de EZH2 en el codón Y641 en muestras de pacientes de LBDCG del centro germinal y su posible implicación en el pronóstico de dicha enfermedad.

**Pacientes/métodos:** Se analizaron 20 líneas celulares derivadas de linfoma B difuso de células Grandes (14 BCG y 6 ABC) y muestras extraídas al diagnóstico y conservadas en parafina de 28 pacientes, todos ellos fueron diagnosticados por inmunohistoquímica de Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) fenotipo centro germinal (CG). 2 de los mismos fueron excluidos para los análisis estadístico por no poder ser evaluados por intención de tratamiento. De todas estas muestras se extrajo DNA genómico (tras proceso de desparafinación en las muestras de pacientes) y se analizó el perfil mutacional de EZH2 en las posiciones genómicas Chr. 7: 148139660 y 148139661 mediante la técnica de pirosecuenciación, para determinar las posibles mutaciones ya descritas previamente.

**Resultados:** Todas las mutaciones fueron encontradas en heterocigosis. Las líneas celulares SUDHL-4, SUDHL-10 Y ROS-50 presentaron mutaciones en la posición 148139660 (A→C la primera de las mismas y A→T en las otras dos líneas). Las líneas celulares OCI-LY-1, SC1, RL, VAL y DB mostraron presencia de la mutación en la posición 148139661, T→A. De los 28 pacientes evaluados, 7 mostraban la mutación en la posición 148139660, A→T, lo que supone un 25% de los mismos. De los 21 pacientes que no mostraban mutación, 2 no fueron evaluables por intención de tratamiento. No encontramos asociación estadísticamente significativa con el estadiaje al diagnóstico, presencia de masa Bulky, infiltración de médula ósea, nivel de LDH, IPI, IPI ajustado a la edad, respuesta a primera línea de tratamiento, ni incidencia de recidiva/progresión. La presencia de mutación se asoció de forma estadísticamente significativa a menor incidencia de síntomas B. La supervivencia global, aunque no presenta diferencias significativas, muestra una tendencia a ser menor en el grupo de pacientes en los que se detecta la mutación (supervivencia estimada 71,4% vs 88,8%;  $p=0,27$ ).

**Conclusiones:** La presencia de una mutación en el dominio catalítico de EZH2, que permite un marcado incremento de su actividad, podría actuar silenciando, mediante mecanismos epigenéticos, la expresión de genes supresores de tumores en este subtipo de linfomas y que podrían estar relacionados con el pronóstico de dicha enfermedad. Sería necesario confirmar nuestros resultados ampliando el tamaño muestral en pacientes con fenotipo CG y no CG.