

HEMATOCHIP PROJECT: ESTUDIO MULTICÉNTRICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN LA EVOLUCIÓN Y RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA LLC

L. Quintana¹, S. Castillo¹, G. Zini², J. Cervera³, J. López⁴, J. Pérez de Oteyza⁵, D. Oscier⁶, P. Giraldo⁷, M. Pocovi⁸, E. Matutes⁹, E. Salas¹ en representación de los investigadores del estudio Hematochip

¹Departamento de I&D. Gendiag.exe. Barcelona. ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome. ³Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁵Hospital Madrid-Norte Sanchinarro. Madrid. ⁶Royal Bournemouth General Hospital. Bournemouth. ⁷Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁸Departamento de Bioquímica. Universidad de Zaragoza. ⁹Institute of Cancer Research. London

Introducción: La determinación de perfiles de expresión génica se ha postulado como una herramienta útil en la predicción de la evolución clínica y la respuesta terapéutica en la LLC. Es cierto que ciertos marcadores (incluyendo ZAP-70, citogenética, estado mutacional de las IGVH) son útiles para predecir el curso clínico de esta enfermedad y que otros marcadores presentan cierta asociación con la respuesta terapéutica. Sin embargo, también es cierto que en la mayoría de los casos, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento resultan todavía impredecibles, haciéndose por tanto necesaria la identificación de otros factores pronósticos. El proyecto Hematochip es un estudio multicéntrico coordinado por Gendiag.exe y en el que participan 21 centros europeos. El proyecto Hematochip ha sido diseñado para estudiar la utilidad de las firmas génicas en la predicción de la evolución de la LLC y la respuesta a determinadas opciones terapéuticas que se administran a estos pacientes.

Métodos: Doseientos setenta muestras de pacientes con LLC en varios estadios han sido incluidas en este estudio. La extracción del RNA se ha llevado a cabo bajo un riguroso sistema de calidad (norma ISO UNE 9001) que asegura la aplicación sistemática de un adecuado protocolo. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: pacientes con LLC estable (>5 años estabilidad), LLC progresiva (progresión de la enfermedad en <24 meses desde el diagnóstico), pacientes con LLC y respuesta farmacológica defectuosa y pacientes con LLC y respuesta farmacológica satisfactoria. Los perfiles de expresión de estos pacientes han sido determinados por hibridación en chip de transcriptoma completo comercializado por Illumina (Human HT12v4 de Agilent), que determina la expresión de más de 47.000 transcritos diferentes. Se han analizado los perfiles de expresión y los principales marcadores clínico-biológicos que se han asociado al pronóstico de esta enfermedad con objeto de identificar qué marcadores o combinación de marcadores en la predicción del pronóstico y la respuesta terapéutica de la enfermedad.

Resultados: El análisis de estos perfiles de expresión ha llevado a la identificación una serie de genes que podrían ayudar a determinar el curso clínico de estos pacientes en el momento del diagnóstico de la LLC. La combinación de esta serie de genes con la información obtenida de los marcadores "clásicos" mejora la capacidad de predecir el curso clínico y la respuesta a terapia en este tipo de neoplasia hematológica.

Conclusión: Combinando esta serie de genes identificados en el estudio con la información obtenida de los factores clásicos hemos mejorado la capacidad de predecir el curso clínico y la respuesta terapéutica en pacientes con LLC.