

## IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA ALTERACIÓN GENÉTICA EN 20q13 EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA MEDIANTE CGH ARRAYS Y ESTUDIO DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA

A.E. Rodríguez<sup>1</sup>, C. Robledo<sup>1</sup>, J.L. García<sup>2</sup>, M. González<sup>3</sup>, N.C. Gutiérrez<sup>3</sup>, J.Á. Hernández<sup>4</sup>, V. Sandoval<sup>5</sup>, A. García de Coca<sup>6</sup>, I. Recio<sup>7</sup>, A. Risueño<sup>8</sup>, G. Martín-Núñez<sup>9</sup>, E. García<sup>10</sup>, R. Fisac<sup>11</sup>, J. Conde<sup>12</sup>, J. Galende<sup>13</sup>, M. Pozo<sup>1</sup>, J. de las Rivas<sup>8</sup>, J.M. Hernández<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>2</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL). Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. <sup>5</sup>Hospital Virgen Blanca. León. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario. Valladolid. <sup>7</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. <sup>8</sup>Bioinformática y Genómica Funcional. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>9</sup>Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres). <sup>10</sup>Unidad de Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>11</sup>Hospital General de Segovia. <sup>12</sup>Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. <sup>13</sup>Hospital del Bierzo. Ponferrada (León)

**Introducción:** La presencia de cambios genéticos es una característica de la leucemia linfática crónica (LLC) y las alteraciones citogenéticas más comunes con valor pronóstico son las pérdidas de 13q14, ATM y TP53 y la trisomía 12. Los *arrays* genómicos (aCGH) permiten el estudio global del genoma mediante la identificación de las ganancias y pérdidas de material genético. El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de nuevas alteraciones genéticas en la LLC mediante el estudio combinado de aCGH y del perfil de expresión génica (PEG).

**Métodos y pacientes:** Se analizaron las alteraciones genéticas y el PEG de 67 pacientes con LLC. Las ganancias y pérdidas de material genético se estudiaron mediante CGH *arrays* (1Mb-CGHa), con 3299 clones procedentes del "Sanger Institute" (Cambridge). Para el análisis de los datos se aplicó un método de segmentación binaria. Las nuevas alteraciones recurrentes detectadas por aCGH fueron confirmadas mediante FISH. El análisis de expresión se realizó con el *array* HG-U133Plus de Affymetrix. En todos los casos se disponía de datos clínicos, FISH y mutaciones somáticas.

**Resultados:** El 75% de los enfermos con LLC tenía cambios genéticos. La correlación entre las alteraciones detectadas mediante FISH y aCGH fue excelente. Además de los cambios observados por FISH (13q-, +12, 11q- y 17p-), se detectaron nuevas alteraciones recurrentes: ganancias en 1q21.3-q22 (22%), 11q13.3 (21%), 16q23.2-q24.2 (21%) y 6p21.31-p21.1 (19%) así como pérdidas en 11q13.3 (16%). Estos datos corroboran la heterogeneidad de la LLC. Además definimos la presencia de una ganancia recurrente en 20q, presente en el 19% de los pacientes con LLC. El análisis genético identificó la región mínimamente ganada en 20q13.12, de ~2.31 Mb, que estaba asociada a la sobreexpresión de los genes localizados en esta región y a una mayor complejidad genética, pero no se relacionaba significativamente con ninguna alteración citogenética ni con el estado mutacional de IgVH. El análisis del PEG de los diferentes subgrupos citogenéticos mostró que la mayoría de los genes desregulados se localizaban en las regiones de ganancia o pérdida de material genético. Esta observación sugiere que los cambios en la expresión génica están relacionados con las alteraciones en el número de copias, lo que confirma el efecto de dosis génica previamente descrito en LLC.

**Conclusión:** Los *arrays* genómicos permiten identificar nuevas alteraciones recurrentes en LLC. Nuestro estudio confirma su heterogeneidad y demuestra la presencia de una nueva ganancia en 20q13.12, caracterizada por una sobreexpresión de los genes localizados en esta región y mayor complejidad genómica.