

## BASES GENÓMICAS DE LA PROGRESIÓN EN ETAPAS DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES: DE LA GMSI AL MM SINTOMÁTICO PASANDO POR EL MM QUIESCENTE

L. López-Corral, M.E. Sarasquete, L.A. Corchete, R. García-Sanz, I. Isidro, S. González-Briones, M. Mateos, J.M<sup>a</sup>. Hernández, M. González, N.C. Gutiérrez, J.F. San Miguel  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario. Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca*

**Fundamento:** Tanto la GMSI como el MM quiescente (MMQ) son entidades premalignas y asintomáticas con capacidad de evolucionar a MM sintomático. A pesar de su diferente comportamiento clínico los 3 estadios comparten la misma célula neoplásica, que es una célula plasmática (CP) clonal y aberrante. La citogenética y la hibridación in situ no han conseguido identificar alteraciones características de cada entidad. Con el fin de averiguar si las tecnologías genómicas de alta resolución son capaces de establecer diferencias y desentrañar nuevos mecanismos patogénicos en la historia natural de progresión en etapas de las gammapatías monoclonales (GM) se llevó a cabo un análisis genómico tanto a nivel de cambios en el número de copias (ANC) de DNA como de expresión génica en los diferentes estadios.

**Métodos:** Se incluyeron 49 MM, 36 MMQ de alto riesgo (MMQ-AR), 27 GMSI y 5 sujetos sanos. Mediante "SNP-arrays" (Genome-Wide Human SNP Array 6.0) se analizaron las ANC, las regiones mínimas comúnmente alteradas, así como la existencia de subclones minoritarios, deleciones homocigotas y regiones con pérdida de heterocigosidad y disomía uniparental. Mediante el *array* Human Gene 1.0 ST se estudiaron los perfiles de expresión génica (GEP).

**Resultados:** El número global de ANC fue progresivamente en aumento en los estadios evolutivos (medianas 5, 7.5 y 12 en GMSI, MMQ-AR y MM respectivamente;  $P=0.006$  GMSI vs MM). 1q+, 3p+, 6p+, 9p+, +11, +19, 21q+, 1p-, 4q-, 16q- y 22q- fueron más frecuentes en MM ( $P<0.05$ ), mientras que 7p+, 18q+, 6q-, 12q-, 13q- y -X mostraron una incidencia  $>10\%$  y similar independientemente de la entidad. Se objetivaron subclones minoritarios (ANC presentes en  $<50\%$  de las CP) en el 75% de las GMSI versus el 56% y 30% de los MMQ y MM (GMSI vs MM  $P=0.017$ ). Además, aquellas alteraciones exclusivas del MM tales como 11q+, 21q+, 16q- y 22q- ya estaban presentes en el 5-20% en las GMSI en forma de subclon minoritario. En cuanto al GEP se observó una desregulación común de 116 genes (p.e Bcl2L1, IRF2) al comparar las GM con los sujetos sanos. Cuando se se comparó la GMSI con las entidades mielomatosas se detectaron 231 genes comunes desregulados (p.e BAG3, MMP8, SYK) y 256 genes cuando se comparó el MM con las entidades asintomáticas. Asimismo hubo genes cuya desregulación fue gradual de GMSI a MMQ-AR y a MM, entre los que se incluían APAF1, MEGF9 y VCAN ( $P<0.0001$  entre GMSI vs MMQ-AR y MMQ-AR vs MGUS). Por último, un modelo predictivo con 136 genes clasificó de forma adecuada a la totalidad de los sujetos en base a su estadio evolutivo, exceptuando un MM que fue clasificado como MMQ-AR.

**Conclusiones:** Las tecnologías genómicas modernas de alta resolución permiten establecer diferencias entre las diferentes GM que pueden ser las responsables de la progresión de una entidad a otra.