

## EL ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA MEDIANTE BIOCHIPS DE OLIGONUCLEÓTIDOS ES UN MÉTODO PRECISO Y ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS. EL ESTUDIO MILE

J.M. Hernández<sup>a</sup>, E. Lumbreras<sup>a</sup>, M. Sierra<sup>a</sup>, N.C. Gutiérrez<sup>a</sup>, A. Kohlmann<sup>b</sup> y T. Haferlach<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, España. <sup>b</sup>Grupo Internacional del estudio MILE.

**Objetivos:** 1. Determinar la reproducibilidad de los estudios de microarrays de oligonucleótidos. 2. Analizar si los perfiles de expresión génica pueden ser útiles en el diagnóstico de las hemopatías malignas.

**Material y métodos:** Se analizaron un total de 1.737 muestras de enfermos con leucemia, 145 muestras de médula ósea sin enfermedad neoplásica y 2 líneas celulares (MCF-7 y HEPG2) en 11 laboratorios (7 en Europa, 3 en EEUU y 1 en Asia). En las líneas celulares y en 3 enfermos las muestras se testaron en todos los laboratorios participantes por triplicado. Todas las muestras se hibridaron con el biochip HGU133Plus 2.0 (Affymetrix). Una vez normalizados los datos de la expresión génica, las muestras fueron clasificadas en 16 categorías diagnósticas de leucemias agudas (a su vez, éstas se clasificaron por las alteraciones citogenéticas e inmunofenotipo) y crónicas y comparadas con el diagnóstico realizado mediante morfología, inmunofenotipo y citogenética molecular.

**Resultados:** Los análisis realizados en paralelo por los 11 laboratorios demostraron una elevada reproducibilidad inter e intra laboratorio. Así los análisis no supervisados de un total de 175 muestras agruparon cada muestra en clústeres únicos. Las réplicas realizadas en las muestras de leucemia demostraron unos coeficientes de correlación de 0,984 (extremos 0,94-0,99) en los enfermos con leucemia mieloide crónica (LMC), de 0,98 (extremos 0,93 y 0,99) en los casos de leucemia linfática crónica (LLC) y de 0,99 (extremos 0,94 y 0,99) en las leucemias mieloblásticas agudas (LAM) con t(8;21). La comparación de los diagnósticos establecidos por los análisis de expresión génica y aquellos obtenidos con métodos de rutina fue asimismo elevada ya que la precisión del biochip en la clasificación de las 17 categorías diagnósticas fue del 95,7%, con una sensibilidad entre 0,84 para el grupo de LAM con cariotipo complejo, 1,0 para las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) con t(1;19) y LAM con alteración de CBF y una especificidad entre el 0,94 para las LMC y 1,0 para las LAL con t(8;14) y las LAM con afectación de CBF. Por ejemplo, el perfil de expresión génica pudo identificar correctamente el 97,8% de las LLC y LMC.

**Conclusiones:** Este estudio internacional demostró una elevada reproducibilidad inter e intra laboratorio de los análisis de microarrays de expresión. Además el análisis de 1737 muestras de leucemias puso de manifiesto una elevada precisión en la clasificación de estas enfermedades. El análisis de los perfiles de expresión génica por biochips de oligonucleótidos permite el diagnóstico correcto de las hemopatías malignas y puede ser un método alternativo y complementario en su diagnóstico.