

EVALUACIÓN MEDIANTE FISH MULTICOLOR IN INTERPHASE DE LAS TRANSLOCACIONES DEL GEN IGH EN 12 CASOS Y 9 LÍNEAS CELULARES DE MIELOMA MÚLTIPLE

B. Sáez^{a,b}, J.I. Martín-Subero^b, M.J. Larrayoz^a, C. Largo^c, F. Prosper^d, J.C. Cigudosa^c, R. Reiner Siebert^b y M.J. Calasanz^a

^aDepartamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona. ^bInstituto de Genética Humana, Hospital Universitario Schleswig-Holstein campus Kiel, Kiel, Alemania. ^cUnidad de Citogenética Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

^dCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), División de Oncología, Pamplona.

Uno de los eventos citogenéticos más frecuentes en el mieloma múltiple (MM) son los reordenamientos que afectan al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGH*), localizado en la banda cromosómica 14q32. Actualmente sabemos que ciertas de estas alteraciones, como la t(4;14), t(14;16) o la t(14;20), confieren un pronóstico desfavorable, mientras que otras, como la t(8;14), son indicadores de progresión tumoral. Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado nuevos ensayos de hibridación in situ con fluorescencia multicolor en interfase (MI-FISH) para la detección simultánea de las translocaciones de *IGH* más frecuentemente descritas en MM. Dichos ensayos incluyen sondas para los genes *CCND1*, *FGFR3/MMSET*, *MAF*, *CCND3*, *IRF4*, *MAFB*, y *IRTA1/2*. La combinación de estos nuevos ensayos de MI-FISH con sondas comerciales para la detección de los reordenamientos del gen *MYC* (LSI *IGH/MYC* y LSI *MYC*, Vysis), permitiría la detección de la mayoría de las translocaciones que afectan al gen *IGH* en MM. En el presente estudio, hemos evaluado mediante los nuevos ensayos de MI-FISH 12 casos de MM así como un panel de 9 líneas celulares de MM (RPMI-8226, SK-MM-2, U-266, OPM-2, L-363, JJN3, LP-1, KARPAS-620 y NCI-H929). Dichos ensayos permitieron la detección de los oncogenes involucrados en las translocaciones con *IGH* en 8 de 12 casos (67%) y 8 de 9 (89%) líneas celulares. Cabe destacar que un caso y la línea celular SK-MM-2 presentaron dos translocaciones diferentes de *IGH*, que afectaban a los dos alelos del gen. En ambos casos los ensayos de MI-FISH demostraron la presencia simultánea de la t(11;14) y la t(4;14), lo que sugiere la desregulación simultánea de los oncogenes *CCND1* y *FGFR3/MMSET* como consecuencia de las translocaciones. Sin embargo, análisis de expresión de ambos oncogenes por medio de PCR a tiempo real (qRT-PCR) demostraron que solamente la expresión de uno de los oncogenes estaba desregulada. En resumen, nuestros resultados demuestran la validez de los nuevos ensayos de MI-FISH para la detección de los reordenamientos más frecuentes del gen *IGH*, e indican que las translocaciones bialélicas del gen *IGH* podrían ser un evento recurrente asociado a la patogénesis del MM. No obstante son necesarios nuevos estudios para conocer la incidencia real y la implicación biológica de dichas alteraciones.

Parcialmente financiado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (946/2005) y por la Red Temática del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Ministerio de Sanidad (G03/136).