

## **LA CARACTERIZACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGÉNÉTICA MOLECULAR REVELA ALTERACIONES RECURRENTES Y GRAN COMPLEJIDAD CROMOSÓMICA**

**J.I. Martín Subero<sup>a</sup>, M.J. Calasanz<sup>b</sup> y R. Siebert<sup>a</sup>**

*<sup>a</sup>Instituto de Genética Humana, Hospital Universitario de Schleswig-Holstein Campus Kiel, Alemania. <sup>b</sup>Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona*

La mayoría de las neoplasias hematológicas se caracterizan a nivel citogenético por la presencia de reordenamientos cromosómicos bien definidos, que con frecuencia se asocian con patologías concretas y confieren valor pronóstico. Sin embargo, el patrón de alteraciones cromosómicas relacionadas con el linfoma de Hodgkin (LH) ha permanecido en la sombra durante décadas. Esto se debe, por un lado, a la baja proporción de células tumorales (células de Hodgkin y Reed/Sternberg, HRS) en las biopsias, lo cual se traduce en una elevada proporción (~90%) de casos con análisis citogenético nulo. Por otro lado, las metafases tumorales de las células HRS son tan complejas que no se pueden definir con precisión con técnicas convencionales.

Durante los últimos años, una de nuestras actividades principales ha sido la caracterización citogenética de las células HRS. Para ello hemos utilizado técnicas de citogenética molecular como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), aislada o en combinación con una inmunofluorescencia (técnica conocida como FICTION) y la hibridación genómica comparada (CGH), tanto convencional como sobre microarrays.

El LH es un linfoma derivado de células B, y la característica principal de los linfomas B es la presencia de translocaciones entre los genes de las inmunoglobulinas (IG) y oncogenes cuya expresión se desregula como consecuencia de la translocación. Recientemente, hemos descubierto que las células HRS contienen translocaciones de los genes IG en un 19% (28/149) de los casos de LH. Los oncogenes involucrados son variables, algunos son conocidos, como BCL6, MYC, BCL3 y REL, y otros desconocidos, que se localizan en las bandas cromosómicas 14q23, 16p13 y 17q12. Una de las características patológicas del LH es la activación constitutiva de las vías de señalización REL/Nf-KB y JAK/STAT. Mediante estudios de FISH/FICTION, hemos podido demostrar que los genes REL y JAK2 presentan ganancias genómicas en aproximadamente la mitad de los casos de LH, lo cual puede ser una explicación de la activación de sus respectivas vías. Además, hemos estudiado varios miembros adicionales de estas vías y encontrado ganancias genómicas de RELB/BCL3 (26%), MALT1 (25%), JAK2 y STAT2/6 (30%), así como pérdidas recurrentes de NFKBIA (22%). Finalmente, mediante CGH sobre microarrays, hemos observado que las líneas celulares del LH contienen un patrón de alteraciones cromosómicas extremadamente complejo. Las características principales son la presencia de múltiples amplificaciones y deleciones, que frecuentemente afectan a regiones subteloméricas, y en especial, la presencia de un elevado número de pequeñas deleciones homocigóticas. En resumen, las células HRS del LH contienen translocaciones de los genes de las inmunoglobulinas y cambios cromosómicos recurrentes de los miembros de las vías REL/NF-kB y JAK/STAT. Dichos cambios destacan sobre un fondo de alteraciones genómicas complejo, que se deriva de una intensa inestabilidad cromosómica.