

Modalidad de participación:	PÓSTER
CÓDIGO	H31

TÍTULO

Implementación de una plataforma de análisis genómico para la caracterización de alteraciones genéticas en mieloma múltiple.

AUTOR/ES:

Elena Núñez-Linares (1), Orson Mestanza (2), Melissa Zamudio (1), Sophia Velarde (1), John Pando-Mayta (3), Jorge Castillo-Aguirre (4), **Antonio Carrasco-Yalán** (3,4,5), Marco López-Illasaca (1,6)

(1) Centro de Diagnóstico Molecular, Lima, Perú, (2) Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, (3) Instituto de Investigación y Aplicación Celular, Lima, Perú, (4) Universidad Científica del Sur, Lima, Perú, (5) Clínica Anglo Americana, Lima, Perú, (6) Harvard Medical School, Boston, USA.

RESUMEN (ABSTRACT):

Introducción. Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia que se origina por la acumulación de células plasmáticas en la médula ósea. Los mecanismos moleculares de patogenicidad de esta neoplasia son aún poco comprendidos. Recientemente los métodos de secuenciación genómica masiva han hecho posible la identificación de las alteraciones genéticas en MM, demostrando la extrema heterogeneidad genética de paciente a paciente.

La obtención de la información genómica y su análisis con el objeto de identificar subtipos neoplásicos, marcadores pronósticos y posibilidad de intervención en blancos terapéuticos específicos para cada paciente, requiere la implementación de un protocolo amplio de análisis genético, computacional y clínico. En este trabajo, describimos el desarrollo de una plataforma de secuenciación completa del exoma humano y su respectivo análisis bioinformático en pacientes con MM.

Material y métodos. Se realizó la secuenciación del exoma de dos pacientes con diagnóstico de MM tratados y con terapias previas que incluían: Bortezomid, lenalidomida y corticoides. Los casos fueron procesados en los Laboratorios del Centro de Diagnóstico Molecular en Lima, Perú. La captura del exoma se realizó con el kit SureSelect XT V5 y la secuenciación genómica en el secuenciador Illumina HiSeq 2000, cubriendo aproximadamente 30,000 genes, a una profundidad de secuenciación de 100-150X. Para la interpretación de los datos, se implementó una plataforma bioinformática local, utilizando el sistema GATK v2.3.9 y alineadas al genoma de referencia hg19. Las variantes genéticas fueron identificadas utilizando las herramientas SAMTools v1.2. Todas las variantes fueron anotadas y priorizadas con los programas VarScan, Sift y Polyphen.

Resultados. Encontramos 36,488 y 37,619 variantes genéticas en cada uno de los casos, de las cuales 19,513 y 20,308 fueron mutaciones silentes, 16,839 y 17,147 mutaciones missense y 136 y 164 mutaciones nonsense, respectivamente. En promedio,

aproximadamente 93% de las mutaciones fueron polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Se hallaron 709 variantes con un impacto potencialmente alto de la mutación, de las cuales 150 fueron mutaciones nonsense. La evaluación específica de mutaciones con posibilidad pronóstico y/o terapéutica, descubrió la presencia de mutaciones en los genes TP53 y TET2.

Conclusiones. Este estudio identificó nuevas alteraciones genéticas en pacientes con MM diferentes a las realizadas por estudios convencionales de PCR, citogenética y FISH. Su valor, como las oportunidades para su implementación clínica con secuenciación genómica debe ser apropiadamente en un grupo mayor de pacientes con MM. La implementación generalizada de estos protocolos podría hacer posible la identificación de subtipos moleculares de neoplasias, así como proporcionar información pronóstica y predictiva específica.

PALABRAS CLAVE (KEYWORDS):

Mieloma Múltiple, exoma, biología molecular, secuenciamiento genómico.