

# Detección de variantes raras de línea germinal en los genomas de los pacientes con neoplasias de células B

Mosquera Orgueira, Adrián<sup>1,2,3</sup>; Cid López, Miguel<sup>1,2,3</sup>; Peleteiro Raíndo, Andrés<sup>1,2,3</sup>; Díaz Arias, José Ángel<sup>1,2</sup>; Antelo Rodríguez, Beatriz<sup>1,2</sup>; Bao Pérez, Laura<sup>1</sup>; Alonso Vence, Natalia<sup>1,2</sup>; Bendaña López, Ángeles<sup>1,2,3</sup>; Abuin Blanco, Aitor<sup>1</sup>; Melero Valentín, Paula<sup>1</sup>; Ferreiro Ferro, Roi<sup>1</sup>; Aliste Santos, Carlos<sup>1</sup>; Fraga Rodríguez, Máximo Francisco<sup>1,2,3</sup>; González Pérez, Marta Sonia<sup>1,2</sup>; Pérez Encinas, Manuel Mateo<sup>1,2,3</sup>; y Bello López, José Luis<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Galicia, España

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Galicia, España

<sup>3</sup>Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, España

Contacto: miguel.cid.lopez@sergas.es

## INTRODUCCIÓN

La importancia global de las variantes raras en la tumorigénesis ha sido abordada por algunos análisis de pan-cáncer, revelando enriquecimientos significativos en variantes de truncamiento de proteínas que afectan a genes oncogénicos importantes como ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1 y MSH6 (Lu C et al. Nat Commun, 2015). Estas variantes pueden influir en la respuesta al tratamiento y contribuir al desarrollo de segundas neoplasias relacionadas con el tratamiento. En este informe, describimos un análisis de variantes raras en los genomas de 726 pacientes con neoplasias linfoides de células B.

## METODOLOGÍA

Procesamos datos de secuenciación de línea germinal de próxima generación de 726 pacientes con neoplasias linfoides de células B producidas por el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer. En general, hubo 504 casos de leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (SLL) (incluidos 54 casos de linfocitosis de células B monoclonales), 97 casos de linfoma folicular, 85 casos de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), 36 casos de linfoma de Burkitt y 4 casos de linfoma de células B sin clasificar. Las variantes se anotaron en gnomAD y se identificaron variantes raras y probablemente disruptivas utilizando herramientas de predicción funcional (VEP, SNPEff, CADD). El análisis de supervivencia se realizó con regresión de Cox en la cohorte más grande de CLL.

## RESULTADOS

Descubrimos un enriquecimiento significativo de 2 genes en variantes disfuncionales raras (Figura 1), que participan en la regulación de las vías del estrés oxidativo (CHMP6 y GSTA4). GSTA4 media la eliminación dependiente de glutatión de 4-hidroxinonal, que es un producto importante de la degradación peroxidativa del ácido araquidónico (Balogh LM et al. Drug Metab Rev, 2011). Al mismo tiempo, CHMP6 codifica un miembro de la reparación de la membrana que depende de los complejos de clasificación endosomal necesarios para el transporte (ESCRT) -III, que inhiben la ferroptosis (una forma de muerte celular desencadenada por la acumulación de hierro y la peroxidación de lípidos) (Dai E et al. Biochem Biophys Res Commun, 2020). Además, detectamos 1.675 variantes probablemente disruptivas en genes asociados con el cáncer, de las cuales el 44,75% eran eventos nuevos y el 7,88% eran variantes de truncamiento de proteínas. Entre estos, los genes afectados con mayor frecuencia fueron ATM, BIRC6, CLTCL1A y TSC2. Se detectaron variantes homocigóticas o de línea germinal de doble impacto en 28 casos; y se observaron eventos somáticos coexistentes en 17 pacientes, algunos de los cuales afectaron a impulsores clave del linfoma como ATM, KMT2D y MYC (Tabla 1). Finalmente, observamos que las variantes en 6 genes diferentes se asociaron de forma independiente con una supervivencia más corta en la LLC. En particular, todos los genes afectados desempeñan un papel en las vías oncogénicas, incluida la señalización de WNT / B-catenina (FLYWCH1), la regulación de MYC (M1AP), la reparación del ADN (WRN, Figura 2) y la señalización de fosfatidilinositol-3-quinasa (PIK3C2G).

Figura 1

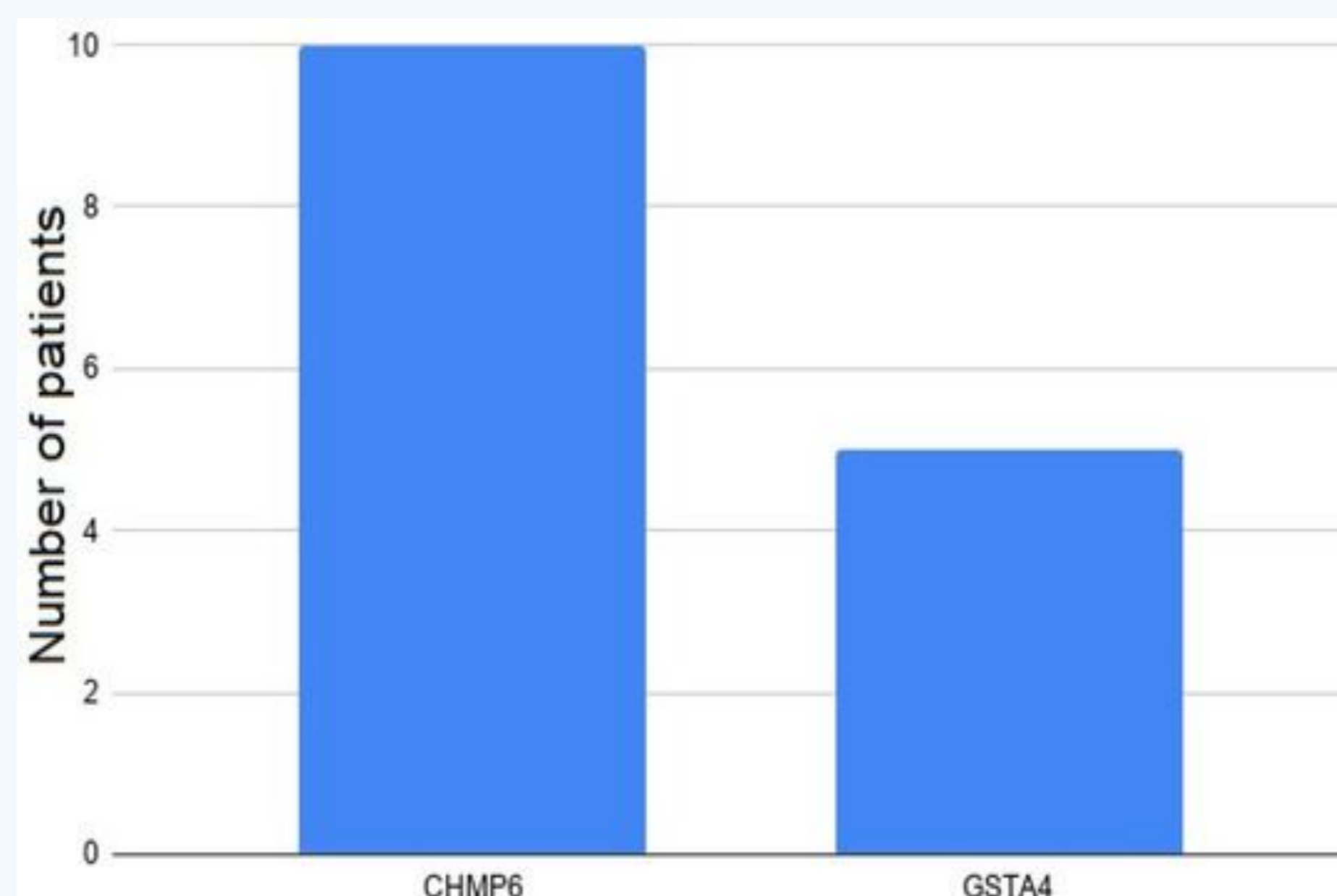


Figura 1. Frecuencia de variantes altamente disfuncionales dentro de los genes identificados en la prueba de carga.

Tabla 1

Gen	Caso ID	Diagnóstico
ATM	155	CLL
GNAI3	381	CLL
KMT2D	372	CLL
LRP1B	122	CLL
MUC16	1267	CLL
SPEN	830	CLL
EP300	4122063	DLBCL
KMT2D	4175941	DLBCL
MSH6	4109808	DLBCL
MYC	4107559	DLBCL
PIM1	4102009	DLBCL
RNF213	4109808	DLBCL
CSMD3	4111337	Follicular Lymphoma
FAT1	4136095	Follicular Lymphoma
HIST1H1E	4144951	Follicular Lymphoma
MCL1	4159421	Follicular Lymphoma
SN3A	4139696	Follicular Lymphoma

Tabla 1. Casos de mutaciones somáticas concurrentes y variantes raras de la línea germinal en el mismo gen. Marcado con un asterisco es un evento en el que coexistió una variante de línea germinal poco común y probablemente disruptiva en ATM con una pérdida de heterocigosidad (LOH) en 11q que eliminó el alelo de tipo salvaje.

Figura 2

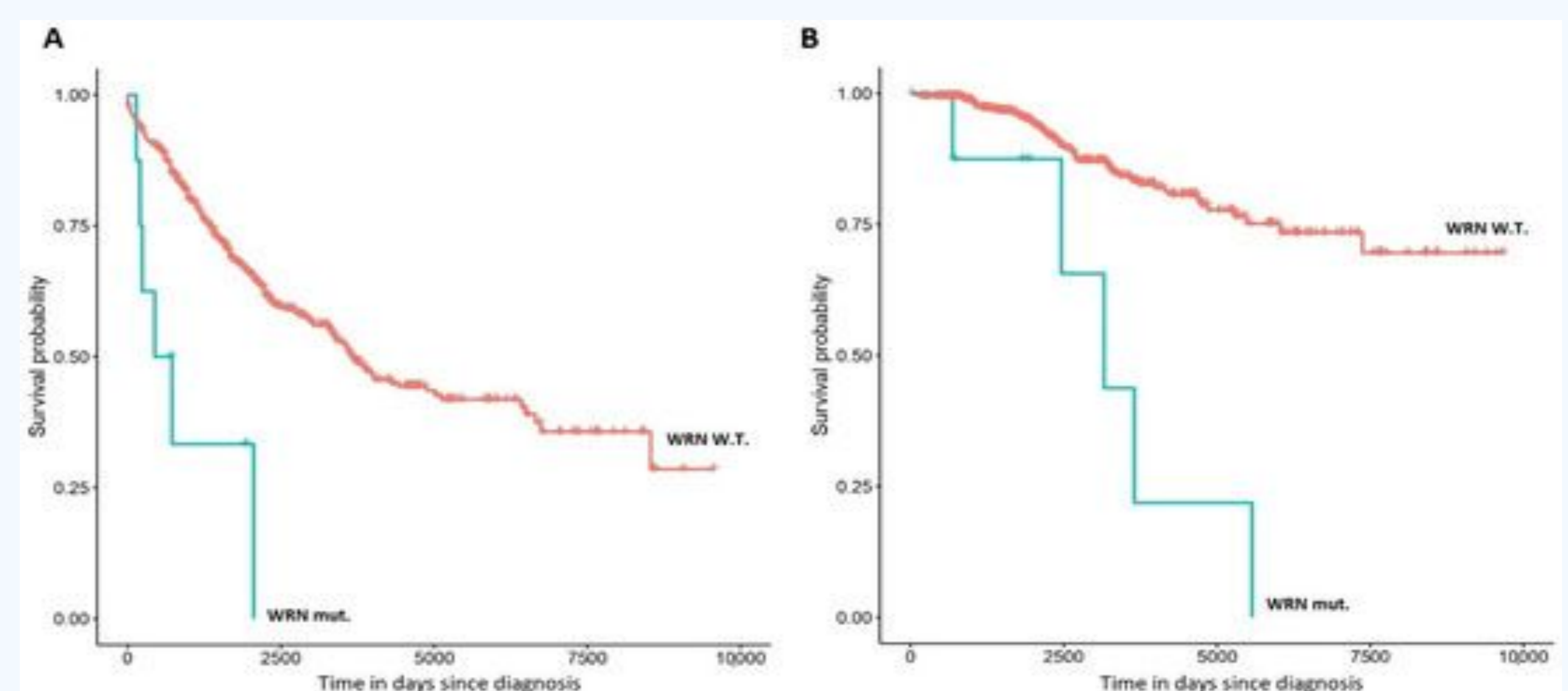


Figura 2. Gráficos de Kaplan-Meier que representan la asociación de variantes raras en WRN con el tiempo hasta el primer tratamiento (A) y la supervivencia general (B) en la leucemia linfocítica crónica (LLC).

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican la existencia de múltiples genes afectados por variantes de la línea germinal altamente patógenas en los genomas de pacientes con neoplasias de células B, incluyendo un enriquecimiento significativo de variantes raras de alto impacto en 2 genes relacionados con la regulación del estrés oxidativo y la citocinesis.

Además, la asociación de algunas variantes con una supervivencia más corta, junto con el carácter disruptivo de algunas otras, apunta hacia nuevas implicaciones funcionales, pronósticas y terapéuticas. Finalmente, el elevado número de variantes patógenas raras y probables en los genes del cáncer supone un desafío para la genómica personalizada, y se prevén análisis futuros que integren más capas de información biológica y otros tipos de cánceres para aclarar su papel benigno o patógeno.

## REFERENCIAS

- Mosquera Orgueira A, Cid López M, Peleteiro Raíndo A, et al. Detection of Rare Germline Variants in the Genomes of Patients with B-Cell Neoplasms. Cancers (Basel). 2021;13(6):1340. Published 2021 Mar 16. doi:10.3390/cancers13061340
- Lu C, Xie M, Wendl MC, et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. Nat Commun. 2015;6:10086. Published 2015 Dec 22. doi:10.1038/ncomms10086
- Balogh LM, Atkins WM. Interactions of glutathione transferases with 4-hydroxynonal. Drug Metab Rev. 2011;43(2):165-178. doi:10.3109/03602532.2011.558092
- Dai E, Meng L, Kang R, Wang X, Tang D. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2020;522(2):415-421. doi:10.1016/j.bbrc.2019.11.110

