GAIXOTASUN ONKOHEMATOLOGIKOAK ETA GENETIKA

IZASKUN EGURBIDE
Hematologia Zerbitzua
Arantzazuko Amaren Ospitalea
Donostia

SARRERA

Hematologiako espezialitate medikoak laboratorioko teknikekin eta bereziki teknika zitologikoekin lotura handia du. Diagnostiko zitologikoak zitokimika eta immunologiaren beharra du eta azken urteotan immunozitokimikako teknika konbinatuak lehen mailako tresna bihurtu dira azterketa hematologikorako.

Teknika hauen konbinazioak eta egoera kliniko ezberdinekin dituzten harremanak azterketa eta sailkapen ugariren sorburu izan dira gehiengoak onartutako adostasun batera iritsi arte. Gaur egun guztiek onartzen dituzte Leuzemia Akutuentzako FAB sailkapena eta Linfomentzako REAL sailkapena.

Diagnostiko klinikoa zehaztu ondoren, azterketak eboluzio ezberdinetan eragina izan dezaketen faktoreen bilaketara bideratuko dira eta horrela agertuko dira faktore pronostikoak, hala nola, adina, leukozitosia, masa tumoralak eta zitogenetika besteen artean.

1914an Boveri-k ikerketa monografiko batean aipatu zuen azterketa zitogenetikoetan agertutako anomalia kromosomikoen eta zelula tumoralen arteko erlazioa; bere ustez anomalia hori zelula somatikoetan sortzen zen modu klonal batean.

Teknika horren garapenaz eta gaixotasun onkohematologikoetan duen aplikazioaz arituko gara berrikuspen honetan.

ZITOGENETIKA

Teknikari buruzko xehetasunak beste hitzaldietan aipatu dira, baina esan nahiko nuke Hematologian teknika honek ezagutu duen garapenak laginak lortzeko dugun erraztasunarekin ere lotura baduela. Aztertu nahi den gaixotasunaren arabera lagin ezberdinak erabili daitezke, horrela leuzemia akutuetan hezur-muineko laginak erabiliko diren bezala, linfometan gongoil linfatikoetako edo afektatutako beste ehunetako laginak hartuko dira. Sindrome linfoproliferatiboetan, batez ere leuzemia linfatiko kronikoetan, odol periferikoko lagina erabil daiteke. Hala ere bai leuzemia akutuetan, bai sindrome mielodisplasikoetan eta baita leuzemia mieloide kronikoetan ere hezur-muineko lagina nahiago izaten da.

Azterketa zitogenetikoetan ager daitezkeen alterazio numerikoak eta egituraren alterazioak aipatu dira beste hitzaldietan. Ondoren agertzen ditugu hemopatia gaiztoetan gehien aurkitzen diren anomaliak eta hauen intzidentzia:

Gaixotasuna	Alterazio kromosomikoa	Maiztasuna (%)
Sindrome mielodisplasikoak	5q-	5-10
	-7 / 7q-	8
	8. trisomia	12
Leuzemia akutu linfoblastikoa	t(9;22)Ph'	Umeetan: 5 Helduetan: 15-20
	t(4;11)	5-19
	6q-	2-5
	t(8;14)	L3 taldean: 85
	t(8;22)	10
	t(2;8)	5
Leuzemia akutu ez linfoblastikoa	t(8;21)	M2 taldean: 20
	t(15;17)	M3 taldean: 90
	inv(16),t(16q22)	M4o taldean: 60-80
	t(11q)	M5 taldean: 35
Leuzemia akutu sekundarioak	-5 / 5q-	90
	-7 / 7q-	90
Leuzemia linfatiko kronikoa	12. trisomia	B taldean: 30
	14q+	25
	inv(14)	T taldean: 40
	6q-	20
Ez-Hodgkin linfoma		
Burkitt-en linfoma	t(8;14)	75-85
Folikularra	t(14;18)	60-80
	i18	10-15
	14q+	50
Estalkikoa edo Mantukoa	t(11;14)	50

Alterazio kromosomiko askoren esangura ez da oraindik ezagutzen eta ondorioz klinikoaren eta zitogenetistaren arteko harremanak estua izan behar du.

Ohizko zitogenetikak, sinpletasuna eta kostu baxua bereak baditu ere desabantailak ere, aipatu beharrekoak dira: metafasean dauden zelulak behar ditu eta zenbait leuzemiatan hori lortzea zaila da, zelula gutxi azter ditzake, ez du esaten zein zelulari dagokion aurkitutako kariotipoa, alterazio nabarmenak bakarrik antzematen ditu eta bere interpretazioak esperientzia handia eskatzen du. Horregatik jarri dira martxan Zitogenetika Interfasikoa eta Biologia Molekularreko teknikak.

BIOLOGIA MOLE

Biologia mol
Hematologian:

- Gaixotasun
ko diagnostil
- B eta T neop
- Prozesu pro
gabeak).
- Fenotipo zeh
- Hezur-muine
- Leuzemien e
bere hasieran
misio kliniko
- Oso prolifera
Linfoide kron
- Gaixo hemato
- Batzuetan zit
(t(9;22) leuze
etan...).

LEUZEMIA MIELO

Leuzemia mielo
mosoma agertzen da.
batzuk dituzte pronost

Krisi blastikoan
liak: 8. trisomia, Ph'-r

Biologia moleku
kromosomen arteko tra
% 99an baino gehiago
kilobaseko *Mayor Bre*
tura-puntuen taldekatz
beso luzeen zati txiki
hau litzateke LMK age
onkogenea sortzen bait
tesiaren bidez, tirosink
sorrera ekarriko du, ze
kasu honetan zelula he
ardura duen. Hipotesi
proteinarekin egindako
antza handia duen gaix

BIOLOGIA MOLEKULARRA

Biologia molekularreko teknikek ondorengo aplikazioak eduki ditzakete Hematologian:

- Gaixotasun kongenitoen azterketak: Hemoglobinopatiak, Hemofilia, Jaioaurretiko diagnostikoa.
- B eta T neoplasia linfoideen klonalitatea frogatzea.
- Prozesu proliferatibo batere heldugabeen tipifikazioa (espresio fenotipikorik gabeak).
- Fenotipo zehaztugabeen edo aberranteen azterketa osagarri bezala.
- Hezur-muineko transplante heterologoen ondorengo tartea monitorizatzeko.
- Leuzemien eta Linfomen gaixotasun minimo erresiduala (GME) antzemateko bere hasieran anomalia zitogenetiko bat agertzen zutenean eta orain itxuraz erremisio kliniko-zitologikoan eta zitogenetikoan daudenean.
- Oso proliferatiboak ez diren gaixotasunetan erremisioa ziurtatzeko (Leuzemia Linfoide kronikoa, Mieloma, etab.).
- Gaixo hemato-onkologikoetan sekuentzia biralak antzemateko.
- Batzuetan zitogenetikak antzematen ez dituen alterazio genetikoak aurkitzearren (t(9;22) leuzemia mieloide kronikoetan, t(15;17) leuzemia akutu promielozitikoetan...).

LEUZEMIA MIELOIDE KRONIKOA ETA BIOLOGIA MOLEKULARRA

Leuzemia mieloide kronikoaz (LMK) diagnostikatutako gaixoen % 95ean Ph' kromosoma agertzen da. % 10 baino gutxiagok Ph' kromosomarekin batera beste anomalia batzuk dituzte pronostikoa txartuz.

Krisi blastikoan % 50-60k agertuko dituzte Ph' kromosomaz aparte beste anomaliak: 8. trisomia, Ph'-ren bikoiztea, 17q isokromosoma eta 19. trisomia.

Biologia molekularreko teknikekin frogatu ahal izan da Ph' kromosoma 9. eta 22. kromosomen arteko translokazio batetik sortzen dela. 22. kromosomaren haustura-puntua % 99an baino gehiagotan bere beso luzeen kokapen espezifiko batean agertzen da, 5,8 kilobaseko *Mayor Breakpoint Cluster Region (M-bcr)* deritzon DNA zatian, hau da, haustura-puntuen taldekatze-eremu handian. Horrekin batera ikusi da 9. kromosomak bere beso luzeen zati txiki bat transferitzen diola 22. kromosomari, abl protoonkogenea, eta hau litzateke LMK agertarazteko gakoa, zeren zati hori M-bcr eremuari itsastean bcr-abl onkogenea sortzen baita. Azken honek, 8,5 Kb dituen RNA mezulari kimeriko baten sintesiaren bidez, tirosinkinasa aktibitate handitua duen 210 kilodaltoneko p210 proteinaren sorrera ekarriko du, zeinak zelulen hazkundea eta diferentziazioa kontrolatzen duen eta kasu honetan zelula hematopoietikoek hartzen duten portaera neoplasikoaren sorreraren ardura duen. Hipotesi hau indartua atera da arratoietan egindako ikerketetan, non p210 proteinarekin egindako kultibo hematopoietikoetan lortutako kolonien infusioak LMKren antza handia duen gaixotasun bat sortzen duen.

Interes teorikoaz aparte LMKan biologia molekularrarekin egindako aurkikuntzek dudarik gabeko interes praktikoa ere badute. Horrela ikusi da LMK guztien beste % 5, nahiz eta Ph' negatiboak izan bcr-abl berrantolaketa dutela, hau da, Ph' kromosomaren oinarria den alterazio molekularra eta azpitalde horretakoen ezaugarriak ez direla bereizten LMK Ph'(+) taldekoekin.

Gainera ikusi da Ph'(+) diren leuzemia akutuen % 50ean Ph' kromosomaren haustura-puntua M-bcr eremutik kanpora dagoela eta p210 proteina ez den p190 izeneko beste proteina bat sortzen dutela. Datu honek, pazienteen ezaugarri klinikoekin eta eboluzioarekin batera, leuzemia akutu Ph'(+) *de novo* baten eta LMK Ph'(+) baten krisi blastikoaren arteko diagnostiko bereizlea egiten lagun dezake. Baita ere ahalegina egin da M-bcr eremuko zein ertzetan dagoen haustura-puntua (3' edo 5') eta sorturiko RNA mezularia (b2a2 edo b3a2) aztertu alde batetik eta bestetik gaixotasunaren ezaugarri klinikoen eta pronostikoaren arteko lotura bat aurkitzen, baina egin berri diren ikerketek ez dute frogatu lotura hori.

Azkenik LMKren azterketa molekularraren interes praktiko handiena zera da, terapeutika erradioaktiboen ondoren eta bereziki hezur-muineko trasplantearen (HMT) ondoren hondar-gaixotasun minimoa (HGM) antzemateko balio duela.

LMKren tratamendurako oligonukleotido antisentiduak ikertzen ari dira. Hauek bcr-abl onkogeneak sorturiko RNA mezulari kimerikoaren osagarriak diren DNA-zatiak dira, hauei baturik onkogenearen espresioa inhibitzen dutenak. In vitro azterketek frogatu dute Ph'(+) zelulen hazkundea inhibitu eta hauen heriotza lortzen dutela. Esperimentazioko animaliengan lortutako emaitza itxaropentsuen ondoren oligonukleotido horiek autotrasplanteetan hezur-muinaren *ex vivo* depuraziorako erabiltzen hasi dira. *In vivo* aplikazioak urrun dirudi oraindik.

LEUZEMIAK ETA LINFOMAK: HGM

Gaur egun leuzemien eta linfomen aurka erabilitako estrategia terapeutikoek erremisio asko lortzea ahalbidetzen dute, hau da mikroskopioaren bidez ikusitako zelulen % 5 baino gutxiago dira neoplasikoak. Hala ere gaixo asko birgaixotu egingo dira morfologia arruntaren bidez antzematen ez diren zelula gaiztoen erruz. Horregatik gaixo hauek kontsolidazio eta intentsifikazioko tratamenduak hartuko dituzte kasu guztietan gaintratamenduaren eta azpitratamenduaren arriskuarekin. Teknika sentikorragoak behar dira masa erresiduala hobeto zehazteko, erremisio osoan 100 zelula leuzemikotik 1010 zelularainoko tartea egon daiteke, eta horrela kontsolidaziorako tratamenduak kasu bakoitzean moldatuz.

GME antzemateko nagusiki bi eratako teknikak erabiltzen dira, immunofenotipikoak eta biologia molekularrekoak.

Southern blot eta polimerasaren kate-erreakzioa (PCR) teknikek bi puntutan oinarritzen dute zelula tumoralak antzemateko ahalmena: 1) Immunoglobulinen (Ig) eta T zelulen hartzaileen (TZH) geneen berrantolaketa klonalen azterketa eta 2) haustura-puntua ondo ezaguna duten aberrazio kromosomikoen antzematea, zeinek onkogene espezifiko batzuen eremu kimerikoak sorten dituzten: bcr-abl LMKn etab.

Southern blot teknikaren sentikortasuna % 1-5ekoa denez, zentzu estu batean ez litzateke GME antzemateko erabili behar, morfologiak ahalmen berdintsua duelako baina

lehenengoa espezifiko
ahalmenagatik, zelula
kortasuna 105 eta 106
antzematea posible eg

Sentikortasuna l
etako bat positibo fal
la RNA denean bai ze
daudenean. Horregat
hartu kutsadura saihe
karreko laginak erabil
anplifikatuz kontrolak
koan oinarritzen diren
ren mota aldatu daitek
la baldin bada negatib

Oztopoak gaind
bait kasutan, ondoren

1.- Leuzemia Akutu

B lerroko LAL
teknikaren bidez, zere
edo beta kateak % 50
baitituzte. Ikerketa ge
tan zelula blastikoak
ahozko tratamenduan
ke segidan birgaixotze
zelula neoplasikorik e
balioa. Blastoen kopur
Tratamendua bukatu
ten dira, blastoak ant
direlarik. Era berdinea
ro behar da beti. Orain
blastikorik antzemater

Zenbait lanek fr
aldaketak agertzen dit
nalak edo oligoklon
Mieloideetan (LAM)
patroien aldaketa usua
an, eta gehiago izaten
geneetan baino, eta on
ko. Van Donghen-en
gehiago batera aztertz
gatzen dutenez LALen
ez da aldatzen eta bera

B lerroko LALe
t(9;22) translokazioek

lehenengoa espezifikoagoa da. PCR teknikak, DNA edo cDNA zatiak anplifikatzeko duen ahalmenagatik, zelula neoplasikoen kopuru txikiagoak antzemateko balio du, bere sentikortasuna 105 eta 106 bitartean dagoenez 105 eta 106 zelula normaletatik bat neoplasikoa antzematea posible egiten du.

Sentikortasuna hain handia izanda ere, PCR teknikak baditu bere mugak eta arazoetako bat positibo faltsuena da, bai laginen kutsaduragatik, batez ere erabilitako materiala RNA denean bai zelula tumoralek duten berrantolaketa berdina duten zelula normalak daudenean. Horregatik erabili beharrezkoak dira kontrol-laginak eta neurri zorrotzak hartu kutsadura saihesteko. Beste ertzean egongo lirateke negatibo faltsuak, kalitate kaskarreko laginak erabiltzeagatik (RNA degradadatua esate baterako), beraz gene normalak anplifikatuz kontrolak erabili behar dira. Ig edo TZH berrantolaketa lotura klonoespezifikoan oinarritzen diren PCR tekniketan negatibo faltsuak sor daitezke berrantolamenduaren mota aldatu daitekeelako bere antzematea galeraziz. Gainera infiltrazio tumorala fokala baldin bada negatibo faltsua ager daiteke laginak zelula neoplasikoak jaso ez dituelako.

Oztopoak gainditzen doazen heinean teknika hauen aplikazioa zabaltzen doa, zenbait kasutan, ondoren ikusiko dugun bezala, ezinbestekoa bihurtuz.

1.- Leuzemia Akutu Linfoblastikoa (LAL)

B lerroko LAL gehienetan (% 95 baino gehiagotan) HGM antzeman daiteke PCR teknikaren bidez, zeren % 90ean Ig-en geneen eta batzuetan TZH geneen (gamma, delta edo beta kateak % 50ean, % 40an eta % 30ean hurrenez hurren) berrantolaketak agertzen baitituzte. Ikerketa gehienek agertzen dutenez erremisio osoa lortu ondorengo hilabeteetan zelula blastikoak antzematen dira hezur-muinean eta are gehiago mantenimenduko ahozko tratamenduan dauden gaixoen % 30-40an ere zelula tumoralak antzeman daitezke segidan birgaixotzerik izan gabe. Tratamendua kentzeko unean gaixo gehienek ez dute zelula neoplasikorik edukitzen eta horrek frogatzen du mantenimenduko tratamenduaren balioa. Blastoen kopuruak beherapen progresiboa agertzeak pronostikoa hobetu egiten du. Tratamendua bukatu ondoren oraindik blastoak dituzten gaixoak askotan birgaixotu egiten dira, blastoak antzematearen eta birgaixotze klinikoaren artean hilabeteak pasatzen direlarik. Era berdinean blastoen kopuruak etengabe gora egiten badu birgaixotzea espero behar da beti. Oraindik argitzeko dagoena zera da, tratamendua bukatu ondoren zelula blastikorik antzematen ez zaien gaixoak erabat sendaturik dauden ala ez.

Zenbait lanek frogatu dute birgaixotzen diren LALen % 30-40an berrantolaketen aldaketak agertzen dituztela diagnostiko-unearekin konparatuz, batez ere hasieran biklonalak edo oligoklonalk ziren kasuetan. Antzera gertatzen da Leuzemia Akutu Mieloideetan (LAM) eta ondorioz negatibo faltsuak agertu daitezke. Berrantolaketapatroien aldaketa usuago agertzen da gaixotasunaren eboluzioa zenbat eta luzeagoa denean, eta gehiago izaten dira Ig-en kate pisuen geneetan TZHen gamma edo delta kateen geneetan baino, eta ondorioz hobea da azken gene hauen azterketa GMEren balorazioraako. Van Donghen-en taldearen azterketa berri batek gomendatzen du gene bat baino gehiago batera aztertzea, horrela negatibo faltsuak asko gutxitzen direlako. Beraiek frogatzen dutenez LALen % 90ean gutxienez berrantolaketetako bat, Ig-rena edo TZHrena, ez da aldatzen eta beraz PCR teknikarekin antzeman daiteke.

B lerroko LALetan antzematen diren aberrazio kromosomikoen artean t(4;11) eta t(9;22) translokazioek interes kliniko handia daukate, zeren pronostiko oso txarreko azpi-

taldeak definitzen dituzte. Ph' kromosoma edo t(9;22) da LALetan gehien antzematen den alterazioa, umeengan % 5ean agertzen baita eta helduengan % 30-40an eta areago helduen LAL arrunten (CD 10+) % 55ean. t(4;11) LAL-en % 10ean antzematen da eta antigeno mieloideen (CD 15+) koexpresioa duen B linfozito goiztiarrari (CD 19+/CD 10-) lotua agertzen da. Ikerketa gutxitan aztertu dira translokazio hauek PCR teknikaren bidez, baina lehen emaitzen arabera kimioterapia erasokorrak, HMT barne, blastoen kopurua PCR teknikaren bidez ezin antzemateko mailara jaitsiaraz dezake. Antzeko emaitzak lortu dira Ph' kromosoma agertzeagatik HMT egin zaien gaixoetan. Dudarik gabe HGMren azterketak PCR teknikaren bidez paper garrantzitsua joka dezake estrategia terapeutiko berrien balorazioa egiterakoan.

T lerroko LALri dagokionez ia denak TZH gamma edo/eta delta kateen geneen berrantolaketa agertzen dute eta ondorioz B lerrokoekin erabilitako estrategiaren antzekoa erabil dezakegu PCR teknikaren bidez HGM antzemateko. Bestalde T lerroko LALen % 15-20an beste markatzaile ezaugarri bat agertzen da, 1. kromosomako 90 Kb-eko delekzioa, 1p32 eremuan. Honek Tal-1 genearen lehenengo exoiaren galera ekartzen du eta Tal-1 eta Sil geneen fusioa. Delekzio honetan leuzemia bakoitzean zati ezberdina sortzen da nukleotidoen insertzioagatik eta delekzioagatik, Ig eta TZH geneen berrantolamenduko N eremuaren sorreran gertatzen denaren antzera. Honen ondorioz Tal-1 genearen delekzioa ez da markatzaile leuzemia-espezifikoa bat bakarrik baizik gaixo-espezifiko ere bai eta horregatik erabil daiteke HGM antzemateko PCR teknikaren bidez.

2.- Leuzemia Akutu Mieloidea (LAM)

Leuzemia akutuen talde honetan hobeto definitutako alterazio kromosomikoa t(15;17) translokazioa da. LAM promielozitikoan agertzen den translokazio ezaugarri honetan 15. kromosomako PML onkogenearen *(Promyelocitic leukemic gen)* eta 17. kromosomako RAR alfa genearen (azido erretinoikoaren alfa hartzailea) arteko fusioa agertzen da. Hasieran GME antzemateko *Southern blot* teknika erabili baldin bazen ere, ondoren ikusi da posible dela PML/RAR alfa gene hibridoaren RNAm PCR teknikaren bidez aztertuz egitea. Azkeneko estrategia hau azido erretinoikoa kimioterapiari elkartuz emandako tratamenduaren efikazia neurtzeko erabiltzen ari da. PCR negatiboa hilabeteetan mantentzen duten gaixoek tratamendua bukatu ondoren pronostiko ona dute, PCR positiboa dutenek birgaixotzeko posibilitate asko dituzten bitartean.

LAMtan agertzen diren beste alterazio kromosomiko batzuk, t(8;21) edo 11q23 eremuko alterazioak edo % 11-15ean agertzen diren Ig edo TZH geneen berrantolaketa klonalen azterketek ikerketa gehiago behar dituzte beraien balioa erabat ziurtatzeko.

3.- Leuzemia Mieloide Kronikoa (LMK)

Zitogenetikaren ikuspegitik Ph' kromosomaren agerpenak definitutako gaixotasuna da, zeinak 9. kromosomaren eta 22. kromosomaren arteko translokazioagatik bcr/abl gene hibridoa sortzen duen. LMK gehienetan bcr genearen haustura M,bcr *(Major breakpoint cluster region)* eremuan gertatzen da eta fusioko bcr/abl geneak 120 Kd-eko proteina bat kodifikatzen du. Alderantziz LAL Ph'positiboen % 30ean bakarrik agertzen da haustura berdina eta % 70ean *minor* bcr deritzon puntuan agertzen dira, 190 Kd-eko proteina bat kodifikatuz. PCR bidez gene kimeriko hauen anplifikazioak gaixo hauengan HGM aztertzea ahalbidetu du eta zenbait azterketek frogatu dute HMT alogenikoaren ondoren itxu-

raz erremisioan daud
an. Gaixo gehienak H
te pasa ondoren orai
tzen direnak birgaixo
men aurresalea hand
erabiltzen direnean.

4.- Ez-Hodgkin Lin

Gehien antzema
80an eta linfoma he
bcl-2 genea 14. kro
Translokazio gehiena
mbr *(major breakpoi*
25ean. Lan ezberdine
balio duela HGM an
tratamenduaren jarrai

Estalkiko edo m
da. CCND1 genea af
soman dauden Ig ge
den CCND1 geneare
rraren alterazio bat s
eragiten du. Argitarat
tea baliozkoa dela dia

Linfomen berez
t(8;14), t(2;8) edo t(8
tsuko linfometan age
karen bidez identifika

ONDORIOAK

A.- Teknika bakoitzak
edo biologia mole
alboratu.

B.- Zitogenetika konb
eta sindrome miel

C.- PCR teknikaren e
da, batez ere erre
baliagarria izan d
egoera klinikotan.

D.- HIS teknikak (*in*
bezala hartua dena
bezalako beste tek
teknikarenak berbe

raz erremisioan dauden gaixoetan zelula blastikoak antzemateak eragina duela eboluzioan. Gaixo gehienak HMTaren ondorengo urtebetean bcr/abl (+) izaten dira, baina urtebete pasa ondoren oraindik positiboak direnak eta negatiboak izan ondoren positibo bihurtzen direnak birgaixotzeko posibilitate handiak dituzte. Gainera metodologia honen ahalmen aurresalea handitu daiteke tumorearen masa neurtzen duten metodo kuantitatiboak erabiltzen direnean.

4.- Ez-Hodgkin Linfoma (EHL)

Gehien antzematen den alterazioa t(14;18) translokazioa da, linfoma folikularren % 80an eta linfoma hedatsuen % 10-15ean antzematen dena. 18. kromosoman kokatutako bcl-2 genea 14. kromosomara translokatzen da, Ig-en kate pisuen J eremuko genera. Translokazio gehienak 18. kromosoman ondo definitutako bi eremuetan kokatzen dira, mbr *(major breakpoint region)* kasuen % 60an eta mcr *(minor cluster region)* eremuen % 25ean. Lan ezberdinek frogatu dute t(14;18) translokazioa PCR teknikarekin aztertzeak balio duela HGM antzemateko bai gaixotasunaren hedapenaren diagnostikoan eta baita tratamenduaren jarraipenean ere.

Estalkiko edo mantuko eremuko linfomen % 75ean t(11;14) translokazioa agertzen da. CCND1 genea afektatzen da (haustura puntuari bcl-1 deitzen zaio), zeina 14. kromosoman dauden Ig geneen eskualde sustatzaileei alboan jartzen zaien. Ondorioz agertzen den CCND1 genearen disregulazioak (G ziklinen familiako BCL/PRAD1) ziklo zelularraren alterazio bat sortzen du, G1etik Sra doan tartean eta horrek tumorearen sorreran eragiten du. Argitaratu berria den lan batek frogatzen du PCR bidez alterazioa antzematea baliozkoa dela diagnostikoan nahiz linfoma hauen maneju klinikoan.

Linfomen berezko beste alterazio batzuetan, Burkitt-en linfoman agertzen diren t(8;14), t(2;8) edo t(8;22) translokazioetan edo berriki aurkitutako B zelula handi hedatsuko linfometan agertzen den bcl6 genearen kasuan, oraindik ez da zehaztu PCR teknikaren bidez identifikatzeko estrategia egoki bat.

ONDORIOAK

A.- Teknika bakoitzak, hau da, zitogenetika konbentzionalak, zitogenetika interfasikoak edo biologia molekularrak bere egokiespenak ditu, beraz ezin da bat bera ere erabat alboratu.

B.- Zitogenetika konbentzionala oinarrizkoa da leuzemia akutuetan, leuzemia kronikoetan eta sindrome mielodisplasikoetan diagnostikoaren unean.

C.- PCR teknikaren egokiespen garrantzizkoena tratamenduarekiko erantzuna neurtzea da, batez ere erremisio zitogenetikoaren ondoren eta HGM antzemateko. Bestalde baliagarria izan daiteke zitogenetika konbentzionalak argitu ezin ditzakeen zenbait egoera klinikotan.

D.- HIS teknikak (*in situ* hibridazioak), aurreko bien arteko zubia egiten duen teknika bezala hartua denak, kostu txikiagoa izateaz aparte, immunologia eta zitomorfologia bezalako beste teknikekin konbinatzeko aukera ematen du. Bere egokiespenak PCR teknikarenak berberak dira.