

## RELACIÓN DEL EFECTO EX VIVO DE FLUDARABINA, RITUXIMAB Y BORTEZOMIB CON LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOFENOTÍPICAS Y GENÉTICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

<sup>1</sup>L.Astier, <sup>2</sup>A.Salar, <sup>3</sup>C.Campàs, <sup>1</sup>A.Ferrer, <sup>1</sup>M.Salido, <sup>1</sup>F.Solé, <sup>1</sup>L.Florensa, <sup>4</sup>MJ.Terol, <sup>5</sup>E. Luño, <sup>6</sup>A.López-Guillermo, <sup>7</sup>E.Campo, <sup>2</sup>C.Besses, <sup>1</sup>S.Serrano, <sup>1</sup>B.Bellosillo.

<sup>1</sup>S.Patologia. <sup>2</sup>S.Hematologia Clínica. <sup>3</sup>S.Oncologia. H.del Mar,Barcelona.

<sup>4</sup>S.Hematologia.H.Clínico,Valencia. <sup>5</sup>S.Hematologia.H.Central,Oviedo. <sup>6</sup>S.Hematologia.

<sup>7</sup>U.Hematopatologia. H.Clínic, Barcelona.

**Introducción:** La fludarabina, el rituximab y los inhibidores del proteasoma (bortezomib) pueden ser eficaces en el tratamiento de los LZME. Actualmente existe interés en evaluar la actividad de estos fármacos en los diferentes síndromes linfoproliferativos. Se ha relacionado la intensidad de expresión de CD20 con el efecto del rituximab y la existencia de delección del gen de p53 con una menor respuesta ex vivo a fludarabina pero no al bortezomib.

**Objetivos:** Analizar la sensibilidad ex vivo de los linfocitos de pacientes diagnosticados de LZME a fludarabina, rituximab y bortezomib y relacionarla con las características inmunofenotípicas y genéticas.

**Pacientes y métodos:** Se incubaron células de 19 pacientes con LZME con concentraciones farmacológicas de fludarabina, rituximab y bortezomib durante 24 horas, por separado y en combinación. La inducción de apoptosis se cuantificó por citometría de flujo mediante marcaje con anexina V. El estado del gen de p53 se estudió mediante FISH. La pérdida alélica de 7q31-32 se analizó mediante estudios de LOH y/o citogenética convencional. Asimismo se valoró la intensidad de expresión de CD20.

**Resultados:** A las 24 horas, la fludarabina indujo citotoxicidad en el 68% de los casos, el rituximab en el 77% y el bortezomib en el 100%. El efecto de bortezomib fue significativamente superior al de fludarabina y al de rituximab. El mayor efecto citotóxico observado fue el causado por la combinación de bortezomib y fludarabina. De 6 casos resistentes a fludarabina, en 2 de 4 casos se detectaron delecciones de p53, mientras que ninguno de los 9 casos estudiados que fueron sensibles presentaron delecciones de este gen. Ocho de los 12 pacientes sensibles a rituximab presentaban una expresión intensa de CD20 (66%). No se observó relación entre la presencia de del7q y la respuesta ex vivo a fludarabina o rituximab.

**Conclusiones:** Los linfocitos B de pacientes con LZME fueron sensibles a fludarabina, rituximab y bortezomib. La combinación de bortezomib y fludarabina produjo el mayor efecto citotóxico. Los casos resistentes a fludarabina presentaron con mayor frecuencia delecciones del gen de p53. No se encontró ninguna relación entre la presencia de del7q y la sensibilidad a fludarabina o rituximab. Las delecciones de p53 o 7q no afectaron la sensibilidad a bortezomib. Por último, se confirmó la correlación entre la intensidad de CD20 y la sensibilidad ex vivo al Rituximab.

**Agradecimientos:** PI030394 y beca investigación FEHH