

INFLUENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DEL INFLAMASOMA EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES SOMETIDOS A ALO-TPH

A. Pons^a, M. Granell^b, A. Urbano-Ispizúa^b, J.I. Arostegui^c, A. Gaya^b, A. Navarro^a, S. Jansa^a, R. Artells^a, T. Díaz^a, F. Fernández-Avilés^b, C. Martínez^b, M. Rovira^b, E. Carreras^b, M. Monzo, J. Yagüe^c, E. Montserrat^b

^aLaboratorio de Oncología Molecular. Departamento de Anatomía. Universidad de Barcelona. ^bServicio de Hematología y ^cServicio de Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La asociación de polimorfismos genéticos del sistema inmune adaptativo con las reacciones alógenicas postrasplante es bien conocida. Pero apenas se ha analizado esta asociación en genes del sistema inmune innato. Se ha identificado el papel crucial en las respuestas inmunes innatas de un complejo proteico intracelular (inflammasoma) que regula la secreción de IL-1 en respuesta a componentes de diferentes microorganismos. El objetivo del estudio fue analizar la influencia de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) en genes del inflammasoma en los parámetros clínicos post alo-TPH.

Material y métodos: Se analizaron 14 SNPs situados en los genes *NALP1*, *NALP2*, *NALP3*, *CARDINAL* y *CASP5* mediante PCR a tiempo real en 133 pacientes, y sus donantes, sometidos a un alo-TPH de hermano HLA-idéntico, realizados en el Hospital Clínic entre 1997 y 2007. La mediana de edad de los pacientes fue de 41 años (extremos, 17-64) y el 39% eran mujeres. El 71% de los pacientes se encontraban en fase avanzada. La fuente de progenitores fue sangre periférica en el 81% y médula ósea en el 19% restante. El acondicionamiento fue mieloablativo en el 63% de pacientes y de intensidad reducida en el 37%. Se comparó la incidencia de EICH aguda II-IV, recaída, supervivencia, mortalidad sin recaída, y supervivencia libre de enfermedad, con factores clínicos y con cada SNP, mediante Kaplan-Meier y análisis de Regresión de Cox.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 38 meses en los pacientes que sobrevivieron (53%). La incidencia de EICH aguda grado II-IV fue del 25%. El 29% de los pacientes recidivaron. La mortalidad libre de recaída fue del 27% (95% IC: 36-18) y la supervivencia global fue del 48% (95% IC: 39-57). En el análisis multivariado, no se observaron factores asociados con EICH aguda II-IV. En cambio, el SNP rs10925027 *NALP3* del donante (RR 6,0; p=0,0001) y la fase de la enfermedad (RR 4,0, p=0,005) se asociaron a una mayor incidencia de recidiva. El único factor asociado a la mortalidad sin recidiva fue el SNP rs1043673 *NALP2* del paciente (RR 1,7; p=0,02), y los factores asociados a la supervivencia global fueron la fase de la enfermedad al trasplante (RR 2,5; p=0,019), la edad del paciente (RR 2,07; p=0,034) y el SNP rs1043684 *NALP2* del paciente (RR 2,5; p=0,007).

Conclusiones: La variabilidad genética del inflammasoma tiene relevancia en el pronóstico de los pacientes sometidos a alo-TPH. Esto podría ser útil para la selección del donante y la definición del riesgo del trasplante.