

AUSENCIA DE RELACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN MBL EN PACIENTES DE LINFOMA FOLICULAR INCLUIDOS EN EL ENSAYO CLÍNICO LNHF-03 Y SUSCEPTIBILIDAD CON INFECCIONES

A. Rivero^a, P. Martínez-Sánchez^a, J. Martínez-López^a, C. Montalbán^b, J. Paz^d, M. Canales^e, R. Martínez^h, P. Sánchez-Godoy^g, A. Fernández de Sevilla^c, J. Peñalverⁱ, M.D. Caballero^j, E. Prieto^k, J. Salar^r, C. Burgaleta^l, J.A. Queizán^m, R. Bajoⁿ, M.J. Peñarrubia^o, D. Monteagudo^p, C. Cabrera^q, A. Paz⁴, J. de la Serna^a, J.F. Tomás^f

^aS de Hematología. H Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^bRamon y Cajal, Madrid. ^cInstituto Catalán de Oncología. ^dXeral Calde, Lugo. ^eLa Paz, Madrid, Spain. ^fMD Anderson. ^gSevero Ocha, Madrid. ^hClínico San Carlos, Madrid. ⁱHospital Fundación de Alcorcón. ^jHospital Clínico de Salamanca. ^kFundación Jiménez Díaz, Madrid. ^lHospital Príncipe de Asturias, Madrid. ^mHospital General de Segovia. ⁿHospital Infanta Cristina, Badajoz. ^oHospital Río Hortega, Valladolid. ^pHospital de Móstoles. ^qHospital San Pedro Alcántara. ^rHospital del Mar, Barcelona.

Objetivos: Conocer los haplotipos de 75 pacientes del gen MBL con Linfoma Folicular. Relacionar estos haplotipos del gen MBL (Mannose Binding Ligand) con susceptibilidad a infecciones.

Pacientes: El estudio consta de 75 pacientes incluidos en el protocolo terapéutico LNHF-03. Su tratamiento consistió en seis ciclos de Ciclofosfamida y Fludarabina combinado con Rituximab y posteriormente mantenimiento con Rituximab. Se han analizado muestras de Sangre Periférica (SP) y/o Médula Ósea (MO) al diagnóstico.

Métodos. Se extrajo ADN genómico de todas las muestras recibidas mediante un sistema de aislamiento de ácidos nucleicos automatizado (Magnapure System). Se estudió la presencia de tres mutaciones *missenses* en el exón 1, y tres polimorfismos en la región promotora del gen. Se realizó mediante PCR en tiempo real con sondas FRET finalizando con curvas de disociación. Se compararon los resultados de los distintos haplotipos de los pacientes con las infecciones graves y/o leves que padecieron en el transcurso del ensayo clínico mediante análisis estadístico utilizando el programa SPSS 11.0.

Resultados: En algún momento del transcurso del tratamiento, el 20% (15/75) de los pacientes desarrollaron infecciones graves, y el 40% (30/75) infecciones leves o moderadas. En general, el 52% (39/75), sufrió algún tipo de infección. Del 20% de pacientes con infecciones graves, el 33,3% (5/15) eran de origen bacteriano, el 20% (3/15) eran de origen vírico, y el 6,7% (1/15), de origen fúngico. El 13,4% (2/15) desarrolló más de una etiología, y del 26,7% (4/15) no se llegó a filiar el origen. Se obtuvieron 22 haplotipos diferentes del gen MBL, y se clasificaron en tres categorías en función de los niveles de proteína que condicionan dichos haplotipos. Las frecuencias que se obtuvieron fueron: MBL bajo: 14,7% (11/75), MBL intermedio: 40% (30/75) y MBL elevado: 45,3% (34/75). Se realizó un test estadístico de χ^2 para relacionar la presencia de infecciones, tanto graves como leves, con las categorías de MBL. No se encontró asociación estadísticamente significativa en ningún caso. Analizando por separado las distintas etiologías infecciosas con los niveles de MBL, no se halló que ninguna de ellas estuviera relacionada con la presencia de los haplotipos que se asocian a niveles bajos de la proteína. 13 pacientes fallecieron durante el seguimiento. Tampoco se halló relación entre las categorías de MBL y la supervivencia global.

Conclusiones: No hay evidencias de que la presencia de determinados haplotipos del gen MBL en pacientes con Linfoma Folicular, predisponga a mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones graves o leves. De manera, que las distintas infecciones desarrolladas por los pacientes podrían tener su origen en el tratamiento recibido.