

## UNA VARIANTE GÉNICA CONSTITUCIONAL EN TGF $\beta$ EN EL DONANTE AFECTA AL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS POR UN AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE IFN- $\gamma$

A. Beatriz Martín<sup>1</sup>, I. Álvarez-Laderas<sup>2</sup>, D. Romero<sup>1</sup>, D. Rodríguez<sup>1</sup>, R. Cardesa<sup>2</sup>, F. Márquez-Malaver<sup>2</sup>, A. Baez<sup>2</sup>, M. Carmona<sup>2</sup>, J. Falantes<sup>2</sup>, M. Suárez<sup>1</sup>, F. Fernández-Avilés<sup>1</sup>, C. Martínez<sup>1</sup>, M. Rovira<sup>1</sup>, I. Espigado<sup>2</sup>, Á. Urbano-Ispizua<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic. Departamento de Hematología. Universidad Barcelona. IDIBAPS. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Departamento de Hematología. IBIS. Sevilla

**Antecedentes:** Distintos genes y células del sistema inmune innato (SII) son responsables de la respuesta inflamatoria que ocurre tras el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (alo-TPH), que lleva a una proliferación de los linfocitos del donante causando la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). En esta respuesta, la interacción de TGF $\beta$  con distintas citoquinas permitirá una diferenciación a linfocitos Th1, Th2 o Th17 dando una respuesta inflamatoria o antiinflamatoria. Además las  $\beta$ -defensinas son péptidos antimicrobianos del SII importantes en la respuesta inflamatoria y en el desarrollo tumoral.

**Objetivo:** Determinar en variantes génicas constitucionales en TGF $\beta$  y en las  $\beta$ -defensinas (DEBF1 y DEBF2) la potencial asociación con la EICH en pacientes sometidos a alo-TPH y valorar los efectos funcionales de estas variantes en la respuesta inflamatoria y antileucémica.

**Métodos:** En dos cohortes distintas con un total de 198 pacientes adultos sometidos a alo-TPH de hermano HLA idéntico, se determinó la asociación de variantes en TGF $\beta$  y en las  $\beta$ -defensinas con la EICH; para las asociaciones encontradas, se valoró en 120 personas sanas la producción de IFN- $\gamma$  tras un estímulo mitogénico (PHA) y de citomegalovirus (CMV), se analizó la proliferación de linfocitos tras presentación antigénica por las células dendríticas (DCs) y la actividad citotóxica de las células natural killer (NK) tras cocultivo con la línea celular maligna K562.

**Resultados y conclusión:** Dos variantes recesivas, una en el donante en TGF $\beta$  (rs2282790) y otra en el paciente en DEBF1 (rs1799946), se asociaron con una mayor incidencia de EICH crónica (GG: 75% vs AA+AG: 38%,  $p=0,008$ ; y GG: 57% vs AA+AG: 29%,  $p=0,002$ , respectivamente para TGF $\beta$  y DEBF1); además la variante en TGF $\beta$  mostró una tendencia para una mayor incidencia de EICH aguda (42% vs 32%,  $p=0,1$ ). Los estudios funcionales mostraron que esta variante se asoció con una mayor producción de IFN- $\gamma$  tras un estímulo mitogénico (GG: 621 pg/mL vs AA+AG: 543 pg/mL,  $p=0,05$ ), y con una tendencia para una mayor proliferación de linfocitos tras presentación antigénica por las DCs ( $p=0,09$ ). Curiosamente, la variante recesiva en DEBF1 se asoció con una menor actividad antileucémica por las células NK ( $p=0,012$ ) indicando distintos mecanismos de las  $\beta$ -defensinas en la respuesta inflamatoria y el efecto antileucémico. En conclusión, la variante génica GG en rs2282790 en TGF $\beta$  en el donante es responsable de una mayor incidencia de EICH por una mayor producción de IFN- $\gamma$ . La confirmación de estos resultados en otras series permitirá la predicción de desarrollo de la EICH tras alo-TPH y aplicar medidas preventivas.