

RIESGO TROMBÓTICO ASOCIADO AL POLIMORFISMO rs10974944 INCLUIDO EN EL HAPLOTIPO JAK2 46/1 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Y EFECTO SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA

T. Bernal¹, J.A. Guerrero¹, B. Belosillo³, C. Martínez¹, J. Rivera¹, J. Corral¹, A. Álvarez³, M.J. Moreno¹, F. Ferrer¹, D. Mezzano², C. Besses³, V. Vicente¹, G. Soler¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago (Chile). ³Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) presentan complicaciones trombóticas. Aunque los mecanismos biológicos implicados no se conocen con exactitud, la adquisición de la mutación JAK2V617F que caracteriza a más de la mitad de estos pacientes incrementa el riesgo trombótico, y el control de la activación plaquetaria debe ser relevante por el beneficio que se obtiene con aspirina. Recientemente se ha descrito que el SNP rs10974944 constitutivo del haplotipo 46/1 y asociado a la adquisición de la mutación JAK2V617F pudiera incrementar el riesgo trombótico. Además, un estudio de Genome Wide Association Study (GWAS) identifica otro polimorfismo de JAK2 asociado con hiperreactividad plaquetaria.

Objetivo: Verificar la asociación del rs10974944 con el desarrollo de trombosis en NMP y su papel en la reactividad plaquetaria.

Métodos: El riesgo trombótico se evaluó en 231 pacientes con NMP (79PV, 143TE, 10MFP), de los cuales 153 portaban la mutación JAK2V617F. En 62 pacientes se presentaron eventos trombóticos (47 arteriales y 15 venosos). Los estudios de reactividad plaquetaria se han realizado en 268 niños sanos evaluando agregación y secreción plaquetaria inducidas con distintas dosis de diferentes agonistas (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico, ristocetina), PFA-100 (Col-Epi y Col-ADP). El genotipado del rs10974944 se realizó con una sonda comercial Taqman.

Resultados: El análisis univariado de los pacientes con NMP muestra una asociación significativa del genotipo recesivo del polimorfismo de JAK2 GG con trombosis venosa (OR=3.52 IC=1.15-10.77, p=0.035). Este efecto parece deberse al riesgo trombótico asociado con la mutación JAK2V617F, ya que al estratificar por el estado mutacional del JAK2 se pierde la significación. Para validar este resultado, obtenido con un reducido número de casos JAK2V617F negativos y pocos eventos trombóticos, estudiamos el efecto del polimorfismo en la reactividad plaquetaria de un extenso grupo control. La mayoría de los estudios no muestran asociación significativa con el genotipo del rs10974944, y solo los estudios de PFA muestran un alargamiento moderado pero significativo del tiempo de obturación en sujetos GG. Igualmente, los sujetos GG muestran menos secreción de serotonina con 2µg/mL de colágeno.

Conclusiones: El polimorfismo rs10974944 de JAK2 implicado en el haplotipo 46/1 no se asocia con hiperreactividad plaquetaria en controles, extrapolando estos datos observados en población sana se podría indicar que el polimorfismo rs10974944 no juega un papel relevante en riesgo trombótico de NMP mediado por activación plaquetaria.

(FIS 10/02594)