

## LOS POLIMORFISMOS DEL GEN MBL-2 SE ASOCIAN CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO HLA IDÉNTICO QUE NO RECIBIERON PROFILAXIS CON METOTREXATO

M.J. Remigia<sup>1</sup>, V. Guillem<sup>1</sup>, P. Amat<sup>1</sup>, D. Gallardo<sup>2</sup>, I. Buño<sup>3</sup>, C. Martínez-Laperche<sup>3</sup>, A. Bosch<sup>3</sup>, R. de la Cámara<sup>4</sup>, S. Brunet<sup>5</sup>, J.B. Nieto<sup>6</sup>, M. González<sup>7</sup>, A. Jiménez-Velasco<sup>8</sup>, C. Solano<sup>1</sup>, en representación del Comité de Inmunoterapia/EICH del GETH

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia- INCLIVA. <sup>2</sup>Departamento de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Josep Trueta. Girona. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital de La Princesa. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. <sup>7</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>8</sup>UGC de Hematología. Hospital Carlos Haya. Málaga

**Fundamentos:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal causa de morbilidad y mortalidad tras TPH Alo. Además de las diferencias HLA entre donante y receptor, existen otros factores genéticos que influyen en su desarrollo y gravedad, como la variabilidad en genes relacionados con la respuesta inmune. Los genes, MBL2 y MASP-2 participan en la inmunidad innata frente a microorganismos y en la respuesta inflamatoria y se les ha relacionado con la predisposición a ciertas enfermedades infecciosas. Existe controversia acerca de su impacto en la incidencia y gravedad de la EICH post TPH-Alo.

**Objetivo:** Analizar la relación entre los diversos polimorfismos (SNPs) en los genes MBL2 y MASP-2 y la incidencia y gravedad de la EICH.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron 6 polimorfismos de los genes MBL2 (5) y MASP2(1) en muestras de ADN recogidas en la DNATECA del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), correspondientes a parejas donante-receptor de TPH-Alo HLA idéntico (n=491). *Características de los pacientes:* Edad, mediana: 44 años [0-69]; Sexo (V/M) (292/199); *Diagnóstico:* LAM (n=162), SMD (n=45), LAL (n=76), LMC (n=63) SLP (n=55), Mieloma múltiple (n=41), Aplasia Medular (n=17), EH (n=15) Otros (n=17). Los pacientes se clasificaron en función de la incidencia EICH aguda (grados II-IV) a los 200 días post trasplante. El genotipado de los SNPs se realizó mediante real time PCR con sondas Taqman. Para el análisis estadístico se utilizó la aplicación SNPstats.

**Resultados:** Se observó una asociación fuertemente significativa de la incidencia de EICH  $\geq$  grado II en uno de los SNPs del gen MBL2 (rs930508) (C/G), tanto de donantes [OR (IC 95%)= 0.30 (0.12-0.77), p=0.0055], como de receptores [OR (IC 95%)=0.20 (0.07-0.55), p=0.0004], en el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis con metotrexato (n=91). La incidencia de EICH grado  $\geq$ II en las parejas en las que tanto donante como receptor son homocigotos para el alelo común (C) fue del 51%, mientras que disminuyó al 19% en los pacientes que presentan al menos un alelo de la variante menos frecuente (G) en el donante o en el receptor (p=0.0021). En los pacientes que recibieron profilaxis con metotrexato (n= 400), la incidencia de EICH  $\geq$ grado II entre ambos grupos no fueron significativas (26% vs 34 %, p=0.08).

**Conclusiones:** El genotipo del SNP de MBL2 se relaciona con la incidencia de EICH grado  $\geq$ II y puede ser determinante a la hora de decidir el tipo de profilaxis. De acuerdo con estos resultados, la profilaxis con metotrexato resulta conveniente para disminuir la incidencia de EICH moderado o grave en los casos en que donante y receptor sean homocigotos para el alelo frecuente C (aproximadamente 60% de los casos), pero no en el resto de combinaciones.