

IMPACTO DE LOS POLIMORFISMOS DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO DE LOS GENES *SOCS1* Y *PTPN22* EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Ph-POSITIVA EN FASE CRÓNICA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

P. Amat¹, V. Guillem¹, F. Cervantes², A. Álvarez-Larrán³, J. Cervera⁴, M. Maffioli², B. Bellosillo⁵, M. Collado¹, I. Marugán¹, F. Martínez-Ruiz⁶, J.C. Hernández-Boluda¹

¹Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ²Servicio de Hematología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ³Servicios de Hematología y ⁴Patología. Hospital del Mar. Barcelona. ⁵Servicio de Hematología. Hospital La Fe. Valencia. ⁶Departamento de Estadística. Universidad de Valencia

Fundamento: Alrededor del 15-20% de los pacientes con LMC en fase crónica presentan resistencia al tratamiento con imatinib, sin que se disponga por ahora de factores predictivos que permitan identificar de entrada a estos enfermos. En este sentido, la mayor o menor actividad funcional de los reguladores naturales de la vía de transmisión de señal intracelular inducida por BCR-ABL podría tener un papel en la respuesta a imatinib.

Material y métodos: Se evaluó la asociación entre SNPs de cuatro genes de la familia de las fosfatasa (*PTPN1*, *PTPN2*, *PTPN22*, *PPP2R2A*) y de dos genes supresores de la señalización de citocinas (*SOCS1*, *SOCS2*) y la respuesta al tratamiento de primera línea con imatinib en 105 pacientes con LMC en fase crónica diagnosticados en cuatro instituciones. La respuesta terapéutica se evaluó utilizando los criterios de la European LeukemiaNet.

Resultados: Las variaciones genéticas en *SOCS1* (rs243327) y *PTPN22* (rs2476601) se correlacionaron con la resistencia primaria a imatinib, con una *odds ratio* de 5,9 (IC95%: 1,8-19,2, P-corregida mediante el ajuste de Bonferroni: 0,004 en modelo aditivo) y de 6,9 (IC95%: 1,8-26,8, P-corregida: 0,04 en modelo dominante), respectivamente. En el análisis de regresión de Cox se incluyó el perfil genético de los pacientes junto con sus características clínicas basales, identificándose como factores desfavorables para la supervivencia libre de fallo terapéutico los siguientes: un índice de Sokal alto, el alelo T del SNP de *PTPN22* y cada copia del alelo C del SNP de *SOCS1*. Estos factores permitieron definir tres grupos de riesgo: bajo (0-1 factores desfavorables, n=69), intermedio (2 factores desfavorables, n= 25) y alto (3-4 factores desfavorables, n=10). La supervivencia libre de fallo terapéutico a los 5 años para cada uno de los grupos fue del 95%, 75% y 50%, respectivamente (P< 0,001).

Conclusiones: El perfil genético de los pacientes puede influir en los resultados del tratamiento con imatinib de la LMC. Un modelo pronóstico sencillo que incluyese el índice de Sokal y el genotipo de *SOCS1* y de *PTPN22* podría ayudar a seleccionar el tratamiento inicial de los pacientes con LMC.