

## RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO DE LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN MCL-1, LA CITOTOXICIDAD IN VITRO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

N. Villamor, S. Marcé, F. Bosch, A. Ferrer, P. Pérez-Galan, A. López-Guillermo, E. Giné, E. Campo, E. Montserrat y D. Colomer

Unitat d'Hematopatologia, Servicio de Hematología y Anatomía Patológica, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, y GELCAB (Grup d'Estudi dels limfomes de Catalunya i les Balears).

**Fundamento:** En pacientes con LLC los niveles elevados de la proteína anti-apoptótica Mcl-1 se han asociado a mala respuesta al tratamiento. La presencia de polimorfismos en la región promotora del gen Mcl-1, que consisten en la inserción de 6 (+6) o 18 (+18) pares de bases, modificaría el contenido celular de dicha proteína. Se ha sugerido que la presencia de dichas inserciones en los linfocitos leucémicos de LLC incidiría negativamente en la respuesta al tratamiento, aunque la traducción clínica y biológica de dichos polimorfismos es aún controvertida.

**Pacientes y métodos:** Se han incluido 57 pacientes con LLC (14 M/ 43 H; 78% en estadio B o C de Binet) tratados en primera línea con la combinación de fludarabina (F), ciclofosfamida (C) y mitoxantrona (M). El polimorfismo se analizó mediante PCR y análisis de fragmentos, la expresión génica de Mcl-1 se cuantificó por RT-PCR cuantitativa, la citotoxicidad *in vitro* para F, C y M, solos o en combinación, se midió mediante MTT. Se analizó la relación entre estos parámetros y la respuesta clínica al tratamiento.

**Resultados:** La frecuencia alélica del gen normal (N), y de los polimorfismos +6 y +18 fue de 56%, 12% y 32%, respectivamente. Veinte pacientes (35%) fueron homocigotos para el alelo N. La cuantificación de la expresión Mcl-1 se realizó en 35 pacientes. Los pacientes con alelo N (n = 25) tenían una expresión génica superior al resto de pacientes (n = 10) ( $1,5 \text{ UA} \pm 1,4$  vs  $0,6 \pm 0,4$ ,  $p = 0,05$ ). La citotoxicidad *in vitro* se realizó en 41 pacientes observándose diferencias significativas según el polimorfismo de Mcl-1 para F. La citotoxicidad más elevada se observó en pacientes homocigotos para +18 (n = 7), seguido de los homocigotos para N (n = 13) y resto de genotipos (n = 21). No se observó correlación entre la expresión génica de Mcl-1 y la citotoxicidad *in vitro*. Treinta pacientes alcanzaron la remisión completa (RC), 22 parcial (RP) y 5 fueron fracaso terapéutico (F). La citotoxicidad *in vitro* para F, M, F+M, F+C, C+M y FCM (ver tabla adjunta) fue significativamente diferente según la respuesta clínica alcanzada. En cambio, no se existió correlación entre el polimorfismo de Mcl-1 o la expresión génica y la respuesta clínica.

	n	F	M	C	F+M	F+C	C+M	FCM
RC	23	53 ± 15	66 ± 19	23 ± 18	84 ± 8	80 ± 9	70 ± 18	88 ± 6
RP	15	44 ± 19	59 ± 29	22 ± 28	77 ± 15	69 ± 15	63 ± 28	83 ± 11
Fracaso	3	27 ± 9	23 ± 45	3 ± 5	53 ± 22	45 ± 9	28 ± 42	63 ± 14
p		0,02	0,03	n.s.	0,001	< 0,001	0,02	< 0,001

**Conclusión:** En esta serie de enfermos con LLC en estadio avanzado la presencia de polimorfismo en el promotor del gen Mcl-1 se asoció a una diferente expresión del gen, pero la respuesta clínica se correlacionó únicamente con la citotoxicidad *in vitro*.