

INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES GST EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL HEPÁTICA EN ENFERMOS CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

G. García-Effrom, J. Martínez-López, P. Martínez-Sánchez, R. García-Sanz, J. Blade, P. Sanchez-Godoy, F. Arriba, J. García-Laraña, J.M. Ribera, M.J. Terol, R. Ayala, M.E. Sarasquete, S. Grande, S. Gamarra, B. Hernández, J. San Miguel, J.J. Lahuerta en representación del GEM

Serv. Hematología. H Universitario 12 de Octubre.

Introducción: Existen 2 grupos de enzimas fundamentales en el metabolismo hepático. Las de fase 2 incluyen la familia Glutathion S Transferasa (GST), las 3 enzimas principales son GST-M1, GST-T1 y GST-P1. Existen diferencias interindividuales en estas enzimas que pueden condicionar su capacidad detoxificadora.

Objetivo: estudiar la influencia de las distintas variantes genéticas de la enzima detoxificadora hepática GST en el desarrollo de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS) en enfermos con Mieloma Múltiple (MM) y que han recibido BUMEL como régimen de acondicionamiento.

Pacientes y métodos: se han estudiado 91 enfermos con Mieloma Múltiple incluidos en el protocolo Mieloma2000 y que habían recibido BUMEL como acondicionamiento del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), 12 de ellos habían desarrollado SOS. También se han estudiado 62 controles normales y 12 gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI). El estudio del genotipo de estos pacientes se realizó empleando PCR en tiempo real. La determinación de la existencia de los genes GST-M1 y GST-T1 se realizó con sondas de hibridación y el termociclador LightCycler 2. Para la determinación de la mutación Ile105Val en la enzima GST-P1 se utilizó la tecnología de detección de SNPs empleando el termociclador ABHT-7900. La asociación entre variables categóricas se realizó mediante los tests χ^2 y exacto de Fisher. Para el cálculo de Odds Ratio como riesgo relativo se SOS se realizó un análisis de regresión logística.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas ($P < 0,0001$) en la prevalencia del genotipo homocigoto Ile105Val en la enzima GST-P1 entre el grupo de pacientes con MM y SOS (5 de 12, 41%) y el grupo de enfermos con MM y sin SOS (5 de 79, 6%). Este genotipo se presentó en el 17% y el 21% de los controles y las GMSI, respectivamente. El genotipo ausencia de GST-M1 lo presentaron 33% (4/12) de los enfermos con MM y SOS, el 46% (37/79) de los enfermos con MM y sin SOS ($p = 0,38$), el 56% (27/62) de los controles y un 71% de las GMSI. El genotipo ausencia de GST-T1 lo presentaron el 50% (6/12) de los enfermos con MM y SOS presentaban, el 27% (22/79) de los enfermos con MM y sin SOS ($p = 0,12$), el 19% (12/62) de los controles y un 21% de las GMSI. Un 33% (4/12) de los pacientes con MM y SOS presentó el genotipo caracterizado por la ausencia conjunta de la enzima GST-T1 y la presencia de la mutación Ile105Val (Homocigoto) en GST-P1. Este genotipo no fue encontrado en ninguno de los pacientes ($n = 79$) con MM y sin SOS ($P < 0,000$). En el estudio de regresión el único factor que se asoció a la aparición de SOS fue la presencia del genotipo GST-P1Ile105Val (OR 10,57 IC 2,45-45,6 $p = 0,002$).

Conclusiones: El genotipo ausencia de GST-T1 junto al polimorfismo de GST-P1 Ile105Val en homocigosis y en especial este último pueden considerarse nuevos factores de riesgo para el desarrollo de SOS tras TAPH.

Financiado por FIS 03/136 y FIS 05/1284