

## **POLIMORFISMOS EN CTLA-4 SE ASOCIAN A PEOR SUPERVIVENCIA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A PARTIR DE DONANTE EMPARENTADO**

A. Pérez-García, R. de la Cámara, S. Brunet, A. Jiménez, J. Román, M. Hoyos, J.C. Vallejo, J. de la Rubia, A. Urbano-Ispizúa, M. González, D. Serrano, J.M. Ribera y D. Gallardo

*Subcomité de EICH / Inmunoterapia del GETH.*

**Fundamentos y objetivos:** Ciertos polimorfismos genéticos se asocian con una peor evolución clínica post-transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). CTLA-4 es una molécula clave en la inhibición de las respuestas mediadas por los linfocitos T citotóxicos y asociada a procesos de tolerancia inmunológica. Polimorfismos en el gen de CTLA-4 se han asociado con enfermedades autoinmunes. El objetivo de este estudio fue determinar si los polimorfismos CT60 (A/G) y +49 (A/G) del gen CTLA-4 de los donantes se asocian con una peor evolución clínica post-aloTPH.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 364 pacientes adultos, diagnosticados de LAL, LAM, LMC o SMD, transplantados a partir de un donante familiar HLA idéntico con acondicionamiento mieloablativo y sin manipulación del injerto. Se genotiparon los donantes para los polimorfismos CT60 y +49 mediante PCR-RFLP. También se estudió el impacto del haplotipo CT60 / +49. El análisis estadístico para supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años se hizo mediante el método de Kaplan-Meier, y el multivariante mediante método de Cox.

**Resultados:** Los pacientes transplantados a partir de donante CT60 AA presentaban una mejor SG que los pacientes cuyos donantes presentaban algún alelo G (75,9% vs 58,4% (p:0,009). Los resultados fueron similares para el polimorfismo +49 (74,6% vs 56,2%, p: 0,004). En el análisis multivariante, CT60 fue identificado como factor de riesgo independiente para SG (CT60: p: 0,03; OR: 3,57, 95%IC, 1,52-8,38). El polimorfismo +49 no fue significativo en el multivariante dado el desequilibrio de ligamiento entre ambos polimorfismos. La SLE también fue superior en caso de presentar genotipo AA tanto en CT60 (62% vs 50,7%; p: 0,038) como en +49 (63,9% vs 49,2%; p: 0,014). Al analizar los 213 pacientes con leucemia aguda se observó una mayor incidencia de recidiva en los casos con alelo G en CT60 (43,2% vs 26%; p: 0,012). En el análisis conjunto del haplotipo CT60 / +49, los pacientes transplantados con inóculos AA en ambos polimorfismos presentaron una supervivencia global del 79,5%, contra un 69,4% en presencia de una G en alguno de los dos y un 54,6% cuando ambos contenían una G (p: 0,007).

**Conclusiones:** Este es el primer estudio que encuentra asociación entre polimorfismos en el gen CTLA4 y la evolución clínica post-aloTPH. La presencia de un alelo G en los polimorfismos CT60 y +49 se asocia con una peor supervivencia post-transplante. Esta peor supervivencia estaría en relación a una mayor tasa de recidivas.

*APG es becaria IDIBELL. Trabajo financiado con la beca FIS PI020148*