

LXIV Congreso Nacional de la SEHH - XXXVIII Congreso Nacional de la SETH - Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

CS-018 ANÁLISIS DE MARCADORES DE TROMBOINFLAMACIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA BAJO TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN KINASAS.

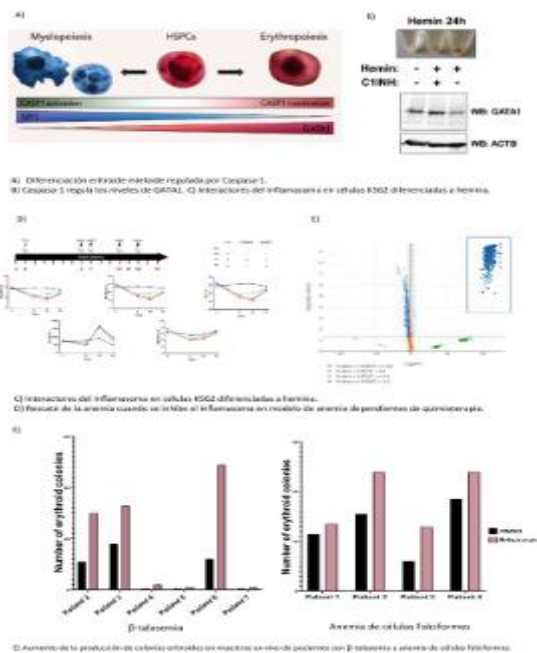
Cuenca-Zamora EJ1, Águila S2, Lis MJ3, Noya-Pereira MS4, García-Gutiérrez V5, García Hernández MC6, Pérez-López R7, Fernández MJ8, Palomera LR9, Ortí G10, Rosell A11, Xicoy B12, Angona-Figueras A13, Vallansot R14, Senín MA15, Conesa V16, Antón C2, Pérez Encinas M17, Cortés M18, Hernández Boluda JC19, Casado F20, Carreño G21, Lozano ML1, Ferrer Marín F22, En representación del GELMC. 1Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER (U-765). Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca (Murcia); 2Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca (Murcia).; 3Consortio HGU de Valencia (Valencia).; 4H Teresa Herrera, CHUAC (A Coruña).; 5HU Ramón y Cajal (Madrid).; 6HG de Alicante (Alicante).; 7HU Virgen de la Arrixaca (Murcia).; 8HU Dr Peset (Valencia).; 9H Clínico U. Lozano Blesa (Zaragoza).; 10HU Vall d'Hebron (Barcelona).; 11HU Virgen de la Victoria (Málaga).; 12HU German Trias i Pujol - Institut Català d'Oncologia (Barcelona).; 13HU Dr. J Trueta - Institut Català d'Oncologia (Girona).; 14HU Joan XXIII (Tarragona).; 15H Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia (Barcelona); 16HGU de Elche (Alicante). 17H Clínico U. Santiago de Compostela (A Coruña).; 18HG de Granollers (Barcelona).; 19H Clínico U. de Valencia (Valencia).; 20H Virgen de la Salud (Toledo).; 21H 12 de Octubre (Madrid).; 22Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER (U-765). Universidad de Murcia. UCAM. IMIB-Arrixaca (Murcia).

Introducción: En pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) los inhibidores tirosin kinasas (ITK) de 2º y 3º generación consiguen respuestas más rápidas y profundas, aumentando la probabilidad de remisión libre de tratamiento (RLT). Sin embargo, por sus efectos "off-target", el riesgo de enfermedad vascular oclusiva es superior al tratamiento con imatinib. En relación con su patogenia, mientras que nilotinib se asocia con una aceleración de la aterogénesis, los mecanismos de trombogénesis asociados al ponatinib no están claros. Algunos estudios in vitro e in vivo apuntan a una disfunción endotelial. Así, se ha descrito que el tratamiento con ponatinib en un modelo murino promueve el desarrollo de microangiopatía trombótica mediada por factor de von Willebrand (FVW). En esta línea, resultados previos de nuestro grupo mostraron que los pacientes tratados con ponatinib presentaban un aumento en el contenido de trampas extracelulares de

neutrófilos, mayores niveles antigénicos de FVW, y un aumento del ratio VWF:CB/VWF:Ag (asociado a un mayor contenido multimérico) frente a otros ITK y/o controles sanos. Para profundizar en los mecanismos que contribuyen a esta posible disfunción endotelial y/o estado proinflamatorio, decidimos explorar los niveles de citoquinas inflamatorias y de marcadores endoteliales relacionados con un estado protrombótico.

Métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en EDTA de pacientes con LMC-Fase Crónica seguidos en hospitales pertenecientes a la red del GELMC tratados con imatinib (300-400mg/día), nilotinib (400mg/día-300/12h) y ponatinib (30-45mg/día), al menos en respuesta citogenética completa, y como controles se emplearon donantes sanos (n=17-21/grupo), apareados en edad y sexo. Evaluamos los niveles plasmáticos de citoquinas y quimioquinas relacionadas con inflamación (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 β y TNF- α) y de proteínas en plasma asociadas a disfunción endotelial (sE-selectina, factor tisular y trombo-modulina), mediante el uso de tecnología Luminex (kits de Millipore), usando un equipo MAGPIX.

Resultados: La evaluación de citoquinas inflamatorias no mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de ninguna de las citoquinas evaluadas entre pacientes tratados con ITK y controles sanos, salvo en IL-8, donde observamos una disminución en pacientes tratados con ponatinib frente a los controles sanos. En relación con los marcadores de disfunción endotelial, en comparación a controles sanos, observamos un aumento de los niveles de E-selectina y trombomodulina solubles en pacientes tratados con ponatinib o imatinib, pero no con nilotinib. Sin embargo, sólo el grupo tratado con ponatinib presentó un aumento del factor tisular soluble en plasma (p<0,001), importante factor altamente procoagulante tanto a nivel arterial como venoso.



Conclusiones: En comparación con otros ITK, los pacientes tratados con ponatinib presentan un aumento de biomarcadores de activación endotelial. Específicamente, el aumento de factor tisular soluble encontrado en estos pacientes, libre o asociado a micropartículas, podría contribuir a la patogenia de la trombosis en estos pacientes. Financiación: Incyte Corporation (FFIS-CNT-2020-8), FPU18/03189.