

CO-074 UTILIDAD DE LA NGS PARA PREDECIR EL RIESGO DE TROMBOSIS EN NMPSPH.

Segura-Díaz A1, Bilbao-Sieyro C1, Stuckey R1, Sáez Perdomo MN1, Florido Ojeda Y1, López Rodríguez JF1, González Perez E1, Sánchez Sosa S1, De La Iglesia Iñigo S1, Fiallo Suarez D1, Lemes Castellano A1, Molero Labarta MT1, Gómez-Casares MT1 1H.U. De Gran Canaria Dr. Negrin

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) se caracterizan por la expansión clonal de una célula madre hematopoyética anormal. La progresión y el pronóstico de estas patologías así como el desarrollo de complicaciones asociadas, principalmente vasculares, es muy variable por razones que aún se desconocen. Estudios recientes han identificado en individuos sanos la presencia de mutaciones en genes asociados a patología mieloide, revelando la existencia de una hematopoyesis clonal (CHIP). Se ha visto que esta condición se asocia a mayor edad y a un incremento en el riesgo de desarrollar tanto enfermedades hematológicas como eventos vasculares.

Objetivos: Analizar en nuestra serie de NMPs mediante next-generation-sequencing (NGS) 30 genes implicados en patología mieloide y determinar si existe asociación con el desarrollo de eventos trombóticos. Métodos: Se estudiaron 68 NMP (16 PV, 25 TE, 16 MFP y 11 MF2º) diagnosticados entre 1994–2018 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin mediante el uso del panel Myeloid Tumor Solution™ (SophiaGenetics) en un secuenciador Miniseq (Illumina) con el software SOPHiA DDM (4.8.1.3). Para el análisis estadístico se empleó SPSS (versión 15.0).

Resultados: La secuenciación masiva permitió la identificación de 5 mutaciones nuevas en genes driver que no habían sido detectadas por técnicas rutinarias: una en CALR(VAF= 12.6%) y dos en MPL(VAF= 3.8 y 1.84%) en tres TE triple negativas; otra en JAK2(VAF=1.2%) en una TE CALR+y una en CALR(VAF=26.6%) en una MF2º JAK2+. El 50% de las NMP presentó alguna mutación al margen de los genes driver y un 19% presentó más de una mutación. La incidencia de casos mutados por patología en orden decreciente fue: 75% en PV, 72.73% en MFS, 62.5% en MFP, 16% en TE. Respecto al VAF promedio de dichas mutaciones, el más elevado fue el de las MF2º (43.89%) seguido de MFP (34.52%) y PV (28%). Un 31.3% de las MFP y un 18,2% de las MFS presentaron mutaciones en genes del splicing frente a un 6.3% de las PV y ninguna TE. La presencia de mutaciones en los principales genes asociados a CHIP (DNMT3A, ASXL1y TET2, genes DAT) fue del 62.5% en PV, 56.3% en PMF, 45.5% en MFS y 12% en TE. En la serie completa se observó una asociación positiva entre mutaciones DAT y edad ($p=0.001$, HR= 1.066, 95% IC= 1.026-1.107), así como un incremento significativo del VAF con la edad ($p=0.018$, coeficiente B= 0.243 r -cuadrado= 0.056). En el total de NMPs la presencia mutaciones DAT no se relacionó con el desarrollo de eventos trombóticos. Sin embargo, separando por patologías, en las PV (16 primarias+ 7 MF2º a PV) se observó una estrecha relación entre eventos vasculares y mutaciones DAT (Chi-cuadrado, $p=0.007$). Conclusiones: Gracias a la NGS hemos caracterizado mutaciones driver en baja carga en pacientes clasificados como triple-negativos e identificado dos casos doble-positivos. Hemos observado que existen diferencias en el

espectro/carga mutacional entre patologías. Al igual que en el CHIP, la presencia de mutaciones DAT se relacionó positivamente con la edad. Cabe destacar la asociación encontrada en PV entre mutaciones DAT y el desarrollo de eventos vasculares que, de confirmarse en una muestra más amplia, podría ayudar a predecir el riesgo trombótico en estos pacientes.