

CO-170 BIOMARCADORES DEL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON PONATINIB.

Aguila S1, Cuenca-Zamora EJ1, Lis MJ2, Palomera L3, Noya-Pereira MS4, García-Gutiérrez V5, Fernández MJ6, Pérez-Encina M7, Angona-Figueras A8, Cortés-Sansa M9, Pérez R10, Rolando-Vallansot O11, García-Hernández MC12, Puerta JM13, Osorio S14, Carreño G15, Casado F16, Tapia-Torres M17, Vicente V1, Ferrer-Marín F1 *1Hospital Universitario Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER. IMIB-Arrixaca (Murcia; 2Consortio. H. General Universitario de Valencia (Valencia); 3Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); 4Hospital Teresa Herrera (A Coruña); 5H Ramón y Cajal (Madrid); 6H Dr Peset (Valencia); 7H Santiago de Compostela (A Coruña); 8ICO Girona, H Dr Josép Trueta (Girona); 9H. General de Granollers (Barcelona); 10H Virgen de la Arrixaca (Murcia); 11H Joan XXIII (Tarragona); 12H General de Alicante (Alicante); 13UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada); 14H. Gregorio Marañón (Madrid); 15H. 12 de Octubre (Madrid); 16H. Virgen de la Salud (Toledo); 17H. de La Palma (Santa Cruz de Tenerife).*

Introducción: El tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa (ITKs) en la leucemia mieloide crónica (LMC) ha modificado la historia natural de la enfermedad. El perfil de seguridad de cada ITK es distinto, y las complicaciones trombóticas son más características de nilotinib y ponatinib, posiblemente por diferentes mecanismos. Mientras, nilotinib aumenta el riesgo de trombosis arterial por una aceleración de la aterosclerosis; ponatinib se asocia a un aumento del riesgo de trombosis tanto arterial como venosa siendo dependiente de dosis. Ratones tratados con ponatinib presentan una mayor secreción de factor von Willebrand (FVW) junto a una mayor adhesión de plaquetas y leucocitos, desarrollando una microangiopatía trombótica, siendo revertida por el uso de ADAMTS13 o N-acetilcisteína. Los mecanismos que subyacen al efecto trombótico del ponatinib en humanos no están claros. Elucidar los mecanismos por los cuales el tratamiento con ponatinib a altas dosis puede ser protrombótico es importante, teniendo en cuenta su eficacia en pacientes refractarios a otros ITKs y a que es el único aprobado para pacientes con la mutación T315I.

Material y Métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en citrato y/o EDTA de pacientes con LMC pertenecientes a la red del GELMC tratados con nilotinib (400mg/24h-300/12h, n=10) o ponatinib (30-45mg/día, n=15). Evaluamos los niveles de FVW, y de histona 3 citrulinada (citH3) como marcador de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos), mediante ELISA. Finalmente investigamos la reactividad plaquetaria en respuesta a distintos agonistas mediante citometría de flujo (cuantificando la unión de fibrinógeno y la secreción de P-selectina), y por último adhesión plaquetaria en flujo mediante PFA-100.

Resultados: En línea con nuestra hipótesis, los pacientes tratados con ponatinib presentaron mayores niveles de FVW en plasma que los tratados con nilotinib y que los controles sanos (157 vs 91 vs 100 IU/dL respectivamente), aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Comparado con donantes sanos, el tratamiento con ITKs aumentó los niveles de NET en plasma ($p < 0,001$), siendo estas diferencias algo más altas en el grupo tratado con ponatinib. Los estudios de hemostasia primaria mostraron que, los pacientes tratados con ponatinib, comparados con aquellos tratados con nilotinib o controles sanos, presentaron un tiempo de oclusión con colágeno/epinefrina significativamente alargado ($>300s$, $p < 0.05$), y una reactividad plaquetaria significativamente reducida. Dicho descenso fue más marcado con los agonistas del receptor PAR1 (TRAP6) (45%) y GpVI (CRP) (55%). Con estos mismos agonistas, por el contrario, la reactividad plaquetaria en pacientes en tratamiento con nilotinib fue casi 2 veces mayor que en controles sano.

Conclusión: La NETosis podría tener un papel relevante en la patogenia de la trombosis de los ITKs, dado que los niveles de NET fueron significativamente altos en pacientes tratados con ambos ITKs vs controles. El aumento de los niveles de FVW en el plasma de pacientes tratados con ponatinib vs nilotinib o controles podría ayudar a explicar las diferencias en los

mecanismos protrombóticos de ambos ITKs hacia la búsqueda de nuevos tratamientos preventivos. En línea con esto último, nuestros estudios plaquetarios muestran una respuesta diferencial entre ambos ITKs, y en el caso del ponatinib no justifican el uso de antiagregates como profilaxis primaria en estos pacientes. *Conflicto de interés:* (SA y FFM): Proyecto financiado por Incyte. *Financiación:* FFIS-CNT-2020-8 (Incyte).