

## GAMMAPATIAS MONOCLONALES II

CO-008

### INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LAS MOLECULAS MODULADORAS DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (MM)

Gonzalez Montes Y<sup>1</sup>, Osca Gelis GA<sup>2</sup>, Rodriguez Romanos R<sup>3</sup>, Llopis Puigmarti F<sup>4</sup>, Oriol Rocafiguera A<sup>5</sup>, Sureda Balari A<sup>6</sup>, Clapes Puig V<sup>7</sup>, Baca Cano C<sup>6</sup>, Escoda Teigell L<sup>8</sup>, Sarra Escarre J<sup>9</sup>, Cruz Garcia D<sup>10</sup>, Granada Font I<sup>11</sup>, Gallardo Giralt D<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Departamento hematología hospital Josep Trueta Girona; <sup>2</sup>Registro hospitalario hospital Josep Trueta Girona; <sup>3</sup>Laboratorio Hematología IDIBGi Girona; <sup>4</sup>Enfermería ICO hospital Josep Trueta Girona; <sup>5</sup>Departamento hematología ICO hospital Germans Trias i Pujol Badalona; <sup>6</sup>Departamento hematología ICO hospital Duran i Reynals Hospitalet LL; <sup>7</sup>Departamento hematología ICO hospital Duran i Reynals Hospital LL; <sup>8</sup>Departamento hematología ICO hospital Joan XXII Tarragona; <sup>9</sup>Departamento hematología ICO hospital Joan XXIII Tarragona; <sup>10</sup>Laboratorio Hematología ICO hospital Josep Trueta Girona; <sup>11</sup>Laboratorio citogenética ICO hospital Germans Trias i Pujol; <sup>12</sup>Departamento hematología ICO hospital Josep Trueta Girona

Los linfocitos T específicos para antígenos asociados a tumores juegan un papel importante en la vigilancia inmunológica evitando el desarrollo y progresión de los tumores. Esta respuesta inmune adaptativa está estrechamente regulada por múltiples vías coestimuladoras e inhibitoras. Las moléculas más conocidas y relevantes son CTLA-4, BTLA, CD28, CD200 y PD-1. Un desequilibrio en el funcionamiento de estas vías daría lugar a una respuesta inmune atenuada mecanismo que frecuentemente usan los tumores para desarrollarse y progresar.

**Objetivos:** Analizar polimorfismos de los genes de CTLA-4, BTLA, CD28, CD200 y PD-1 en pacientes afectos de MM y evaluar la posible influencia de estos en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

**Material y Métodos:** Se analizó mediante RT-PCR a partir de ADN total de sangre periférica o médula ósea los polimorfismos genéticos para CTLA-4 (rs231775), BTLA (rs9288953), CD28 (rs3116496), CD200 (rs1131199 y rs2272022), PD-1 1.1 (rs36084323) y PD-1 1.3 (rs11568821) en 273 pacientes con MM de nuevo diagnóstico o en recaída/progresión entre 1995 y 2018.

**Resultados:** La mediana de edad de nuestra cohorte fue 67.5 (39-89) años, con un 57% hombres. Debutaron como asintomáticos un 22% y 78% como sintomáticos. Los índices pronósticos fueron ISS1:37%, ISS2:29%, ISS3:25% y no disponible: 9%. Citogenética disponible en 160 casos: alto riesgo un 8.1% y estándar 91.1%. Un 76% recibió tratamiento basado en inhibidores del proteosoma y/o IMiDs, un 21% agentes alquilantes y un 3% daratumumab. Recibieron trasplante un 35% de los pacientes (94 autólogos/2 alogénicos). El análisis de SLP del gen CTLA-4 mostró para los genotipos agrupados AA+AG una mediana significativamente inferior al genotipo GG, 32 meses (IC 27.3-36,3) vs 94 meses (IC 31.8-156.2); p 0.012. La diferencia se mantuvo en el análisis multivariante (HR 3.14; p 0.026) junto con la edad, trasplante y ISS. El análisis de SG del gen CD200 (rs1131199) mostró para el genotipo GG una mediana de supervivencia significativamente inferior a los genotipos agrupados CC+CG, 68 meses (IC 48.5-86.7) vs 103.5 meses (IC 84.5-122.5); p 0.002. La diferencia se mantuvo en el análisis multivariante (HR 1.66; p 0.042) junto con el sexo, trasplante, riesgo citogenético y ISS.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte la presencia de los genotipos agrupados AA+AG en el gen CTLA-4 se asocia a una peor SLP. Adicionalmente la presencia del genotipo GG en el gen CD200 (rs1131199) se asocia a una peor SG. Nuestro estudio identificaría un subgrupo de pacientes con alto riesgo de progresión y muerte.

CO-009

### EXPLORANDO LA CELULA DE ORIGEN Y LOS PROGRAMAS TRANSCRIPCIONALES PATOLOGICOS EN MIELOMA MULTIPLE (MM) Y AMILOIDOSIS DE CADENA LIGERA (AL) MEDIANTE LA DISECCION DEL DESARROLLO DE LA CELULA PLASMATICA (CP) NORMAL

Alameda D<sup>1</sup>, Puig N<sup>2</sup>, Cedena MT<sup>3</sup>, Ocio EM<sup>2</sup>, Lecumberri R<sup>4</sup>, Labrador J<sup>5</sup>, Gonzalez ME<sup>6</sup>, Palomera L<sup>7</sup>, Gironella M<sup>8</sup>, Cabañas V<sup>9</sup>, Casanova M<sup>10</sup>, Oriol A<sup>11</sup>, Krsnik I<sup>12</sup>, Perez-Montaña A<sup>13</sup>, Martinez-Lopez J<sup>14</sup>, Mateos MV<sup>15</sup>, Lahuerta JJ<sup>8</sup>, Prosper F<sup>16</sup>, San Miguel J<sup>17</sup>, Paiva B<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universidad de Navarra; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca (HUSAL); <sup>3</sup>Hospital 12 de Octubre; <sup>4</sup>University Clinic of Navarra; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Burgos; <sup>6</sup>Hospital de Cabueñes; <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; <sup>8</sup>University Hospital Vall d'Hebron; <sup>9</sup>Hospital de la Arrizaca; <sup>10</sup>Hospital Costa del Sol Marbella; <sup>11</sup>Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras; <sup>12</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro; <sup>13</sup>Hospital Universitario Son Espases; <sup>14</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>15</sup>Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL); <sup>16</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada; <sup>17</sup>Clinica Universidad de Navarra

MM y AL son las dos gammopatias monoclonales malignas más comunes. Los intentos para identificar las diferencias genéticas entre ambas han tenido poco éxito. Además, se desconoce si MM y AL emergen del mismo compartimento de CPs normales. Nos proponemos definir el atlas transcripcional del desarrollo de la CP normal en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), y compararlo con el programa transcripcional de las CPs clonales de MM y AL. Se estudiaron 93 individuos, en 7 donantes sanos (DS), se aislaron CP de SP según su isotipo de cadena pesada (IgG, IgA and IgM). Adicionalmente, se obtuvieron 5 subpoblaciones de CP de MO basadas en la expresión de CD19, CD39, CD81 y CD56. Las CPs clonales de pacientes con MM (n=38) y AL (n=41) se separaron mediante FACS por fenotipo aberrante específico de paciente. Para estudiar poblaciones de CP con un reducido número de células aisladas, empleamos un método de RNAseq de alta sensibilidad (MARS-seq). Se realizaron todas las comparaciones pareadas posibles de expresión diferencial (Deseq2). Se generaron datos de expresión mediante single-cell RNAseq (scRNAseq, 10xGenomics) de un total de 35,910 PCs de 3 HA, 2 MM and 2 AL, que fueron analizados de manera integrada con el paquete Seurat en R. El análisis de componente principal de datos de RNAseq desveló dos clusters de CP normales: uno en SP y el otro en MO, mientras que el subgrupo de MO CD19+CD39+CD81+CD56- colocaliza con CPs de SP y CD39- de MO. Las células clonales de pacientes de MM y AL clusterizan juntas con cierta variabilidad transcripcional relacionada con la localización espacial de CPs normales. Se encontraron un total de 2174 genes desregulados entre los 10 grupos de CPs y un clustering semi-supervisado por k-means desveló 8 módulos transcripcionales distintos. La transición entre CPs de SP y MO se caracterizó por genes relacionados con proliferación, mientras que los subgrupos de CPs CD39+ y CD39- de MO difieren en la expresión de genes de proliferación, homing y metabolismo. Por tanto, las CPs CD19+CD39+CD81+CD56- de MO emergen como puente entre las nuevas CPs de SP con las CPs de larga vida en la MO (CD39-). Interesantemente, las CPs clonales de MM y AL comparten funciones en quiescencia con las CPs de larga vida de la MO. Sin embargo, AL mostró expresión de módulos transcripcionales de proliferación y homing similares a CPs de SP y CD39+ de MO. También se observó un pequeño cluster de genes de la biogénesis ribosómica con mayor expresión en MM que AL. El estudio de CPs de DS, MM y AL a nivel single-cell identificó 11 clusters de CPs con una distribución heterogénea de células de cada grupo. Más de la mitad de CPs clonales se asignaron a un cluster también predominante en CPs normales. Sin embargo, un cluster con transcriptómica similar a las nuevas CPs se hace minoritario en MM y AL, mientras que algunas células con fenotipo inmaduro aparece en MM pero no en AL. Este es el primer análisis integrado de la transcriptómica de subgrupos de CPs normales y clonales de MM y AL que incluye RNAseq y single-cell RNAseq. Definimos los módulos específicos y comunes a estas CPs, lo que supone una herramienta útil para entender el desarrollo de la CPs normal y el origen celular de ambas gammopatias monoclonales malignas.