



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

haematologica

Journal of the European Hematology Association
Published by the Ferrata Storti Foundation

**LX Congreso Nacional de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia
Granada, España, 11-13 octubre, 2018**

ABSTRACT BOOK

ISSN 0392-8660

Volume 103
OCTOBER
2018 | **s2**

LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Granada, España, 11-13 de octubre, 2018

SESIÓN PLENARIA

session 1.	SP-001.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	1
session 2.	SP-002.	Tratamientos Antitrombóticos	2
session 3.	SP-003.	Leucemias Agudas	2
session 4.	SP-004.	Gammapatías Monoclonales	3
session 5.	SP-005.	Conceptos Básicos en Hemostasia	4
session 6.	SP-006.	Terapia Celular	5

ORAL PRESENTATION

session 1.	CO-001-CO-022.	Linfomas	6
session 2.	CO-023-CO-037.	Leucemias	21
session 3.	CO-038-CO-061.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	31
session 4.	CO-062-CO-079.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	47
session 5.	CO-080-CO-090.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	59
session 6.	CO-091-CO-098.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	67
session 7.	CO-099-CO-106.	Síndromes Mielodisplásicos	73
session 8.	CO-107-CO-117.	Laboratorio, Gestión y Banco de Sangre	78
session 9.	CO-118-CO-131.	Gammapatías Monoclonales	84
session 10.	CO-132-CO-138.	Terapia Celular	93
session 11.	CO-139-CO-145.	Eritropatología	98

PÓSTER

session 1.	PC-001-PC-045.	Gammapatías Monoclonales	103
session 2.	PC-046-PC-053.	Gestión y Banco de Sangre	126
session 3.	PC-054-PC-079.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	131
session 4.	PC-080-PC-107.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	145
session 5.	PC-108-PC-135.	Eritropatología	160
session 6.	PC-136-PC-137.	Insuficiencia Medular y Síndromes Mielodisplásicos	174
session 7.	PC-138-PC-153.	Síndromes Mielodisplásicos	176
session 8.	PC-154-PC-169.	Laboratorio y Terapia Celular	185
session 9.	PC-170-PC-199.	Leucemias Agudas	194
session 10.	PC-200-PC-203.	Leucemias	211
session 11.	PC-204-PC-147.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	214
session 12.	PC-230-PC-251.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	230
session 13.	PC-252-PC-298.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	242
session 14.	PC-299-PC-305.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	270
session 15.	PC-306-PC-341.	Linfomas	274
session 16.	PC-342-PC-361.	Miscelánea	296

LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Granada, España, 11-13 de octubre, 2018

PUBLICACIÓN

session 1.	PB-001-PB-013.	Gammapatías Monoclonales	306
session 2.	PB-014.	Gestión y Organización	312
session 3.	PB-015-PB-023.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	313
session 4.	PB-024-PB-026.	Eritropatología	317
session 5.	PB-027-PB-028.	Insuficiencia Medular	319
session 6.	PB-029-PB-030.	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología	320
session 7.	PB-031-PB-044.	Leucemias Agudas	321
session 8.	PB-045-PB-070.	Linfomas	329
session 9.	PB-071-PB-076.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	343
session 10.	PB-077-PB-082.	Síndromes Mielodisplásicos	346
session 11.	PB-083-PB-096.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	350
session 12.	PB-097-PB-098.	Terapia Celular	358
session 13.	PB-099-PB-104.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	360
session 14.	PB-105-PB-109.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	363
session 15.	PB-110-PB-124.	Miscelánea	366

Author Index

.....	375
-------	-----

Tratamientos Antitrombóticos

SP-002

ANÁLISIS DE CM352 VERSUS CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO EN MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMORRAGIA ASOCIADOS A ANTICOAGULANTES ORALES

Navarro Oviedo M.¹, Salicio M.¹, Rabal O.¹, Zandio B.², Oyarzabal J.¹, Páramo J.A.³, Muñoz R.⁴, Orbe J.¹

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), ²Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, ³Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, ⁴Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra/Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: La hemorragia intracraneal (HIC) es la complicación más temida de los anticoagulantes orales con tasas de mortalidad del 40-65%. El empleo de los anticoagulantes orales directos (ACODs), anti-trombina y anti-Fxa, se ha asociado a una reducción del riesgo de HIC [HR=0,48 (0,39-0,59)]. No existen estrategias para la reversión del efecto de ACODs inhibidores del FXa. Se ha sugerido que las metaloproteasas (MMPs) están implicadas en el sistema coagulación-fibrinólisis. Disponemos de un inhibidor de MMPs (CM352) capaz de controlar el sangrado en modelos experimentales de hemorragia. Se ha determinado el efecto anti-hemorrágico del CM352 en presencia de warfarina y rivaroxabán así como el papel de la MMP10 en un modelo experimental de HIC.

Métodos: Se ha utilizado el modelo de hemorragia en cola y el de HIC inducido por colagenasa en ratones salvajes (C57/Bl6J) anticoagulados con warfarina (oral, 2mg/Kg, 24 h) y rivaroxabán (oral, 3 y 10mg/Kg, 1h antes de la hemorragia). El tratamiento con CM352 (1mg/Kg) o salino se realizó 5 min antes de la escisión de la cola y se determinó el tiempo de sangrado. En el modelo de HIC, el tratamiento con CM352 (1mg/Kg) y Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP, 500 UI/Kg) se realizó 30 min después de la inyección de colagenasa (0,3 U) y se analizó el volumen de hemorragia a las 24 h mediante tinción con diaminobencidina. Se incluyeron los animales con un INR=2,3-5 y una actividad anti-Fxa< 3 mU. Finalmente, se realizó el modelo de HIC en ratones deficientes en MMP10 (Mmp10^{-/-}). También se midieron los niveles plasmáticos de IL-6 como marcador de inflamación sistémica a las 24 h.

Resultados: El tratamiento con CM352 redujo un 75% y un 60% el tiempo de sangrado en los animales anticoagulados con rivaroxabán (p<0,001) y warfarina (p<0,01). En el modelo de HIC, el CM352 fue tan eficaz como el CCP reduciendo el volumen del hematoma en los animales anticoagulados con rivaroxabán (p=0,001). El tratamiento con CCP redujo el volumen del hematoma en presencia de rivaroxabán y warfarina (p<0,01 y p<0,05). Finalmente, los ratones Mmp10^{-/-} presentaron un menor volumen del hematoma (5,7±1,4 vs 3,8±2,0mm³, p=0,041) y menores niveles de IL-6 (33,8±9,0 vs 21,8±5,8pg/mL, p=0,036) que no se modificaron tras el tratamiento con CM352.

Conclusiones: La inhibición de MMPs con CM352 es efectiva en el control de la hemorragia leve en presencia de warfarina y rivaroxabán, y muy efectiva en la HIC inducida por rivaroxabán. Este efecto beneficioso es dependiente de la inhibición de la MMP10, por lo que proponemos la MMP10 como un factor clave en el control clínico de la hemorragia aguda asociada a anticoagulantes.

Financiación: Ministerio de Economía y Competitividad PI15/O1807, Programa de la Unión Europea FEDER; Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); Gobierno de Navarra (02/2015) y Fundación Patrimonio Praga.

Leucemias Agudas

SP-003

ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL Y CORRELACION DE RESPUESTA A TESTFARMACOLÓGICO EX VIVO, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LMA

Onecha de la Fuente E.¹, Ruiz-Heredia Y.², Linares Gómez M.¹, Rojas J.², Ballesteros J.², Llop García M.³, Rapado I.⁴, Sánchez Vega L.⁴, Gallardo Delgado M.⁴, Barragán González E.³, Montesinos Fernández P.³, Martínez López J.⁴, Ayala Díaz R.⁴

¹CNIO, Madrid, ²Vivia Biotech, Madrid, ³Hospital La Fe, Valencia, ⁴Hospital 12 Octubre, Madrid

Introducción: La información combinada del perfil mutacional mediante NGS y la respuesta a ensayos farmacológicos *ex vivo* podrán ser útiles en la clasificación pronóstica de los pacientes con LMA, anticipándose al fracaso terapéutico.

Métodos: Se analizó muestras de médula ósea de 190 pacientes de LMA en el diagnóstico tratados según protocolos PETHEMA: esquema 3+7 (n=149), esquema Fluga (n=26), soporte (n=6), y ensayos clínicos (n=18). El perfil mutacional se estudió mediante NGS (*Ion Torrent Proton*) usando un panel de 32 genes (región codificante completa) implicados en patologías mieloides: ASXL1, CBL, DNMT3A, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KRAS, SH2B3, KMT2A, MPL, NRAS, PHF6, PRPF40B, PTEN, RUNX1, SF1, SF3A1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, VHL, ZRSR2 y CALR. 74 de los 190 pacientes se analizaron mediante el test farmacológico *ex vivo*, usando una plataforma automatizada basada en citometría de flujo, *PharmaFlow*, testando 8 concentraciones seriadas de drogas antineoplásicas. El análisis de NGS se realizó mediante RUBioSeq. Las diferencias de medias de los experimentos *ex vivo* se realizó con el test no paramétricos. El análisis de supervivencia se realizó mediante Kaplan-Meier (log rank). Los parámetros farmacodinámicos obtenidos fueron: E₀= nivel basal, E_{max}=eficacia y EC₅₀= potencia. Los datos de EC₅₀ fueron normalizados fijando E_{max}=1, generando así un modelo optimizado y comparable donde siempre se alcance el efecto máximo, amortiguando la variabilidad individual y experimental entre fármacos.

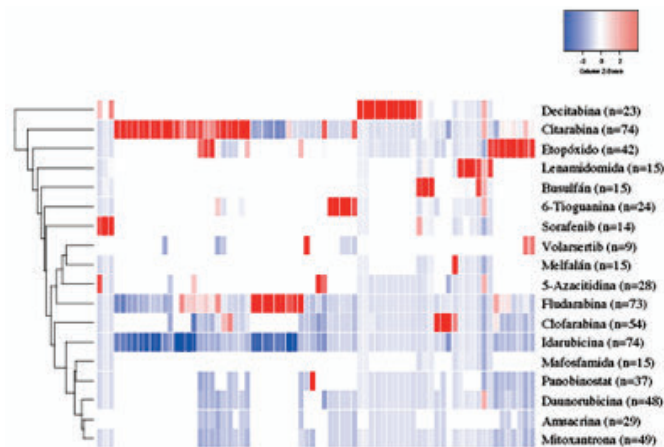


Figura 1. Mapa de respuesta a fármacos.

Representación de los pacientes por filas y los fármacos ensayados por columnas: Decitabina (n=23), Citarabina (n=74), Etopósido (n=42), Lenamidotida (n=15), Busulfán (n=15), 6-thioguanina (n=24), Sorafenib (n=14), Volasertib (n=9), Melfalán (n=15), 5-azacitidina (n=28), Fludarabina (n=73), Clofarabina (n=54), Idarubicina (n=74), Mifosfamida (n=15), Panobinostat (n=37), Daunorubicina (n=48), Amsacrina (n=29) y Mitoxantrona (n=49).

Figura 1.

Resultados: Las curvas dosis respuesta muestran que los pacientes son más sensibles a idarubicina (EC_{50media}=0,05) y panobinostat (EC_{50media}=0,03), mientras que los fármacos a los que se asocia peor respuesta son decitabina (EC_{50media}=4693) y busulfán (EC_{50media}=525). Se detectó una alta variabilidad de respuesta entre los distintos fármacos por cada paciente, destacando un grupo de pacientes con peor respuesta a citarabina y alta respuesta a Idarubicina (Figura 1). Se observaron diferencias significativas entre pacientes mutados y no mutados en función de respuesta a fármacos (Tabla 1). Mediante Kaplan-Meier se selecciona-

ron marcadores de pronóstico adverso en pacientes con mutaciones en TP53 (HR=2,9;p<0,001), U2AF1 (HR=4,1;p=0,001), KMT2A (HR=3,1;p=3.12), EZH2 (HR=2,4;p=0,027) y ETV6 (HR=2,9;p=0,037).

Tabla 1.

	Gen	Ida	Eto	Dauno	6-thio	5-aza	Pan	Mit	Ams
Mayor sensibilidad	KMT2A	0,051	0,048						
	FLT3-SNV				0,055	0,011			0,030
	FLT3-ITD			0,0005			0,035		0,056
	NPM1							0,042	0,014
Menor sensibilidad	TP53			0,027				0,059	
	U2AF1				0,048				0,029
	EZH2	0,021		0,041				0,041	

Tabla 1. Diferencias de medias de EC₅₀ entre grupos de pacientes mutados y no mutados. Se representa p valor cuyas diferencias de media entre grupos son significativas. Ida=Idarubicina, Eto=Etopósido, Dauno=Daunorubicina, 6-thio=6-thioguanina, 5-aza=5-azacitidina, Pan=Panobinostat, Mit=Mitoxantrona y Ams=Amsacrina.

Conclusiones: La secuenciación masiva de alta profundidad podría establecer el perfil mutacional de los pacientes con LMA, que en combinación con el test farmacológico *ex vivo* podría ser capaz de predecir la respuesta al tratamiento de inducción y orientar la terapia de forma individualizada.

Financiación: Estudio financiado por el ISCIII (PI13/02387-PI16/01530).

Gammopatías Monoclonales

SP-004

EFICACIA DE LA INHIBICIÓN SIMULTÁNEA DE LAS PROTEÍNAS ANTI-APOPTÓTICAS MCL-1 (S63845) Y BCL-2 (VENETOCLAX) EN MIELOMA MÚLTIPLE

Esperanza M.A.¹, San-Segundo L.¹, Hernández-García S.¹, González-Méndez L.¹, Martín-Sánchez M.¹, Mogollón P.¹, Díaz-Tejedor A.¹, Benayas B.¹, Schoumacher M.², Banquet S.², Kraus-Berthier L.², Kloos I.², Halilovic E.³, Maacke H.⁴, Gutiérrez C.N.¹, Mateos M.V.¹, Páino T.¹, Garayoa M.¹, Ocio M.E.¹

¹Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC-USAL), Salamanca, Spain, ²Institut de Recherches Servier, Suresnes, France, ³Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, United States, ⁴Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland.

Introducción: Venetoclax, un inhibidor de BCL-2, ha demostrado recientemente ser eficaz en mieloma múltiple (MM), principalmente en pacientes con la translocación t(11;14). Sin embargo, MCL-1, otro miembro de esta misma familia, parece ser más importante en la patogénesis del MM. El objetivo principal de este trabajo es estudiar la eficacia y el mecanismo de acción de S63845, un nuevo inhibidor de MCL-1 (MCL1i), actualmente en evaluación en ensayos fase I, solo y en combinación con venetoclax (BCL2i), en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo* de MM.

Métodos: S63845 fue proporcionado por Servier. La actividad *in vitro* de MCL1i y de BCL2i solos y en combinación fue evaluada sobre diferentes líneas celulares de MM. El índice de combinación (IC) fue calculado con el software Calcsyn utilizando MTT. Cuatro líneas celulares con diferente sensibilidad a MCL1i (MM.1S, JLN3, KMS12-BM y NCI-H929) fueron elegidas para los estudios de mecanismo. Los efectos sobre la apoptosis y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo. Los niveles de expresión de las proteínas de la familia BCL-2 se analizaron por western blot. El mecanismo de acción se estudió mediante ensayos de inmunoprecipitación. Finalmente, los estudios *in vivo* se realizaron utilizando un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID y un modelo diseminado en ratones BRG.

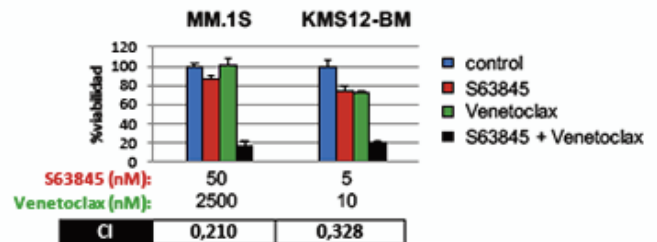


Figura 1.

Resultados: S63845, mostró un fuerte efecto anti-tumoral dependiente de la dosis en las nueve líneas celulares de mieloma, con IC₅₀ a las 48 horas entre 2.6 y 465 nM. La sensibilidad a S63845 fue independiente de las alteraciones genéticas y la expresión basal de los diferentes miembros de la familia BCL-2. Aunque el co-cultivo con células mesenquimales estromales aumentó la expresión de MCL1, S63845 permaneció activo en estas condiciones. El tratamiento con S63845 no produjo cambios en el ciclo celular, pero sí provocó la permeabilización de la membrana mitocondrial induciendo así muerte celular por apoptosis. S63845 no modificó significativamente los niveles de MCL-1 u otras proteínas de la familia BCL-2 en las líneas celulares MM.1S y KMS12-BM. Sin embargo, experimentos de inmunoprecipitación realizados en las líneas celulares MM.1S, JLN3, NCI-H929 y KMS12-BM mostraron que S63845 impedía la interacción MCL-1/BIM. Además, se observó un incremento compensatorio de la interacción BCL-2/BIM en las dos líneas celulares menos sensibles, MM.1S y JLN3, tratadas con S63845, lo que sugiere un mecanismo de escape de estas células. Por otro lado, el inhibidor de BCL-2 venetoclax ejerció el efecto contrario, inhibió la interacción BCL-2/BIM e incrementó de manera compensatoria la unión de MCL1 a BIM. Atendiendo a estos resultados, nos planteamos la hipótesis de que la inhibición simultánea de las interacciones MCL-1/BIM y BCL-2/BIM podría