

Aspectos citogenéticos y moleculares en los síndromes mielodisplásicos

Cytogenetic and molecular aspects in myelodysplastic syndromes

Kalia Lavaut Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

Sheila González García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1650-0272>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones de la célula progenitora hematopoyética. Estos se caracterizan por presentar una médula ósea hipercelular, una hematopoyesis inefectiva, displasia y citopenia periférica y la posibilidad de evolución a leucemia mieloide aguda.

Objetivo: Describir las alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes de los síndromes mielodisplásicos.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos cinco años. Se realizó análisis y resumen de la bibliografía.

Análisis y síntesis de la información: En los síndromes mielodisplásicos están presentes alteraciones citogenéticas frecuentes como la delección de los cromosomas 5q, 7q y 20q, la monosomía del cromosoma 7, la trisomía del cromosoma 8 y la presencia de cariotipos complejos, que, unido a mutaciones somáticas en diferentes genes, intervienen en la patogénesis de la enfermedad y su conocimiento permite la estratificación pronóstica de los pacientes.

Conclusiones: El diagnóstico a través de los estudios citogenéticos convencionales, la hibridación *in situ* por fluorescencia y la secuenciación génica permite una mayor comprensión de la biología de la enfermedad, la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Palabras clave: síndrome mielodisplásicos; alteraciones cromosómicas; mutaciones somáticas; mutaciones en línea germinal.

ABSTRACT

Introduction: Myelodysplastic syndromes constitute a heterogeneous group of alterations of the hematopoietic progenitor cell, characterized by hypercellular bone marrow, ineffective hematopoietic, dysplasia and peripheral cytopenia; and the possibility of progressing to acute myeloid leukemia.

Objective: To describe the most frequent cytogenetic and molecular alterations of myelodysplastic syndromes.

Methods: A review of the literature in English and in Spanish was carried out, in the PubMed website and using the search engine Google, for articles published in the last five years. We performed analysis and summary of the reviewed bibliography.

Analysis and synthesis of information: In myelodysplastic syndromes, frequent cytogenetic alterations are present such as deletion of chromosomes 5q, 7q and 20q, as well as the monosomy of chromosome 7, trisomy of chromosome 8 and the presence of complex karyotypes, which together with somatic mutations in different genes intervene in the pathogenesis of the disease and allow prognostic stratification of patients.

Conclusions: Diagnosis through conventional cytogenetic studies, fluorescence in situ hybridization and gene sequencing allow a better understanding of the biology of the disease, risk stratification and therapeutic decision making.

Keywords: myelodysplastic syndrome; chromosomal abnormalities; somatic mutations, germline mutations.

Recibido: 28/09/2021

Aceptado: 13/01/2022

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula progenitora hematopoyética, que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz, grado variable de citopenias, médula ósea hiper celular, displasia definida morfológicamente y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).⁽¹⁾ Su incidencia aumenta con la edad. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos, con un promedio de edad de 70 años en el momento del diagnóstico. La frecuencia es de 3-5/100 000 habitantes.⁽²⁾

A pesar de ser infrecuente en la edad pediátrica, los niños con síndromes de fallo medular como la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita y el síndrome de Shwachman-Diamond tienen un riesgo incrementado de desarrollar SMD.⁽³⁾

Pueden clasificarse como primarios (SMDp) cuando aparecen de forma espontánea, sin causa aparente que lo desencadenen y, secundarios (SMDs) provocados por exposición a terapias con radiaciones, altas dosis de quimioterapia (ciclofosfamida, melfalan, busulfan) e inhibidores de topoisomerasa II (antraciclinas).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2001, propuso una clasificación alternativa para los SMD, la cual fue actualizada en los años 2008 y 2016. En esta última se identifican seis entidades de SMD basadas en la citomorfología de la médula ósea y los aspectos citogenéticos.⁽⁴⁾

1. SMD con displasia de linaje simple
2. SMD con sideroblastos en anillos (de displasia de linaje simple y displasia multilinaje)
3. SMD con displasia multilinaje
4. SMD con exceso de blastos
5. SMD con del(5q) aislada
6. SMD no clasificable

Este trabajo tuvo como objetivo describir los aspectos citogenéticos y moleculares presentes en los SMD, lo cual permite la estratificación pronóstica de los pacientes para una mejor decisión terapéutica.

Métodos

Se revisó la literatura en los idiomas inglés y español, publicada en los últimos cinco años, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave: síndrome mielodisplásico; alteraciones cromosómicas; mutaciones somáticas y mutaciones en línea germinal. Se realizó un análisis y resumen de la bibliografía.

Análisis y síntesis de la información

En los síndromes mielodisplásicos están descritas diferentes aberraciones cromosómicas, así como alteraciones moleculares que incluyen mutaciones somáticas y, en menor frecuencia, mutaciones germinales.⁽⁵⁾ La identificación de las mismas son esenciales para el pronóstico y el tratamiento de los pacientes.

Alteraciones cromosómicas

La estratificación del riesgo es esencial para el manejo clínico de los pacientes con SMD. Las alteraciones citogenéticas constituyen un importante predictor del pronóstico y están incluidas en varios sistemas de puntuación utilizados en la práctica clínica: *The International Prognostic Scoring System (IPSS)*, *the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)*, *the WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS)*.⁽⁶⁾

Las alteraciones cromosómicas (AC) influyen en el desarrollo de las células malignas, en la evolución de la enfermedad, en la respuesta a los tratamientos y en la supervivencia de los pacientes con SMD.

Alrededor del 50 al 60 % de pacientes con SMDp presentan AC detectadas por la técnica de citogenética convencional, mientras que en el SMDs su presencia se incrementa en un 80 a 90 % de los pacientes.⁽⁷⁾

Están descritas un gran número de AC, como pérdidas o ganancias de fragmentos cromosómicos, disomíauniparental (DUP) adquirida y cariotipos complejos (CC). Las pérdidas cromosómicas pueden provocar delección de genes supresores de tumores, así como las ganancias activar oncogenes. La DUP se define como la presencia de dos copias de un mismo par cromosómico heredado de uno de sus progenitores, a través de un error en la meiosis, lo que puede incrementar la inestabilidad genómica.⁽⁸⁾

De acuerdo a la clasificación realizada por la OMS en el año 2016 para las neoplasias mieloides y leucemias agudas, es suficiente la confirmación del diagnóstico de SMD en pacientes con citopenia, si presentan monosomía o delección 7q, delección 5q e isocromosoma 17q, aún sin una displasia significativa; de ahí la importancia de detectar estas alteraciones para el diagnóstico.⁽⁴⁾

Entre las aberraciones cromosómicas más frecuentes se encuentran: la delección 5q, 7q y 20q, la monosomía del 7, la trisomía del cromosoma 8; así como la presencia de CC.

Delección del cromosoma 5q [del(5q)]

La delección del brazo largo del cromosoma 5 es la alteración cromosómica más frecuente en los SMD (10 - 15 %) y generalmente es intersticial.

Cuando se presenta como única alteración (síndrome 5q-) se asocia a un buen pronóstico, con un curso clínico favorable, un bajo riesgo de transformación a LMA y una buena respuesta a medicamentos inmunomoduladores como la lenalidomida. Este fármaco provoca la fosforilación de la proteína doble minuto murino (MDM2, del inglés *murine doble minute 2*), un regulador de la función de la proteína p53.⁽⁹⁾ Por lo que la detección de esta AC no solo es importante para el diagnóstico y pronóstico, sino además para personalizar el tratamiento.⁽¹⁰⁾

Otros subtipos de del(5q) están asociados con cariotipos complejos, con la delección 17p o mutaciones en TP53. Estos subtipos se relacionan con peor pronóstico, transformación a LMA y fallo en la respuesta al tratamiento.⁽¹¹⁾

Se describen dos regiones delecionadas comúnmente: la región proximal 5q31.1-q31.2 relacionada con un mayor riesgo a desarrollar LMA y otra distal localizada en 5q32-q33 involucrada en la patogénesis del síndrome 5q-, con pronóstico favorable.⁽¹²⁾

El fenotipo de los pacientes con del(5q) puede estar determinado por la haploinsuficiencia de algunos genes, como el gen de la proteína ribosomal (RPS14) en el que su producto proteico influye en la maduración de la célula progenitora eritroide.⁽¹³⁾

Delección del cromosoma 7q [del(7q)], monosomía 7(-7)

Está presente en el 10 % de pacientes con SMDpy en el 50 % de pacientes con SMDs. Se asocia a pronóstico desfavorable.⁽¹⁴⁾

Están identificadas tres regiones comunes de delecciones cromosómicas, las bandas 7q22, 7q34 y 7q35-36. Específicamente, la delección de la banda 7q22 contribuye a una notable proliferación de la célula progenitora hematopoyética.⁽¹⁵⁾

La del(7q) produce haploinsuficiencia de varios genes importantes implicados en las hemopatías malignas, como el gen de la familia de la leucemia mieloide/linfoide o linaje mixto (MLL3), el gen CUX1 (del inglés, *Cut-like-homeobox 1*) y el gen EZH2 (del inglés, *enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit*) los cuales son responsables de la progresión a la leucemia mieloide aguda.⁽¹⁶⁾

La DUP de 7q y la mutación homocigótica del gen EZH2 están reportadas en el 10 % de los pacientes.

La monosomía del cromosoma 7 es la alteración más frecuente en los niños con SMD y generalmente se encuentra como única alteración. Esta AC tiene una relativa desventaja en la diferenciación eritroide y se considera un predictor independiente de supervivencia en pacientes con alto riesgo.⁽¹⁷⁾

Trisomía del cromosoma 8(+8)

Alrededor del 5 al 10 % de los pacientes presentan esta alteración. Aparece tardíamente durante el curso de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico está asociada a manifestaciones de autoinmunidad; por lo que los pacientes responden de forma satisfactoria a terapias inmunosupresoras.⁽⁵⁾

De acuerdo al IPSS-R la trisomía 8 aislada se clasifica en el grupo de riesgo citogenético intermedio y debe ser considerada como una adecuada evidencia para el diagnóstico de SMD en pacientes con médula ósea normal o hipercelular.⁽¹⁸⁾

Los pacientes con trisomía 8 y del(5q) en clones independientes presentan una progresión más lenta a LMA.

Delección del cromosoma 20 [del(20q)]

Está presente en aproximadamente 3 al 7 % de pacientes con SMD. Se asocia a buen pronóstico y a mayor supervivencia. Está descrita tanto en pacientes con SMDp como en los SMDs. Con mayor frecuencia se presenta en estados tempranos de la enfermedad; cuando aparece en etapas tardías se han encontrado mutaciones en los genes *ASXL1* (*del inglés, ASXL Transcriptional regulator1*) y *U2AF1* (*del inglés, U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1*) que serán descritos posteriormente.⁽⁸⁾

Como rasgos citomorfológicos se observa trombocitopenia, reticulocitosis y disminución del número de blastos en la médula ósea.

La región de delección cromosómica se señala desde la banda 20q11.2 a la 20q13. En esta región se encuentran genes que pueden afectar la patogénesis y el curso de la enfermedad. El gen *E2F1* (*del inglés, E2F transcription factor 1*) localizado en la banda 20q11.2 codifica un factor de transcripción que participa en el control del ciclo celular, la modulación de la proliferación y la apoptosis mediada por p53.⁽⁸⁾

Alteraciones en el cromosoma 17[delección (17p), isocromosoma 17q]

Se presenta en el 1 % de los pacientes como única alteración cromosómica. La delección 17p se asocia con frecuencia a mutaciones en el gen TP53 del alelo no delecionado. Ambas alteraciones se asocian con mal pronóstico.⁽¹⁹⁾ Los pacientes con isocromosoma 17q se caracterizan por anemia grave, leucocitosis con neutrófilos, anomalía pseudo Pelger- Huët e hiperplasia de la médula ósea.

Cariotipos complejos (CC)

Es una AC frecuente en los SMD que incluye al menos tres o más aberraciones, que pueden ser tanto numéricas como estructurales. Estos casos reflejan una inestabilidad cromosómica inherente que contribuye a la progresión de la enfermedad y peor pronóstico. Al CC se pueden

asociar mutaciones génicas como las que pueden aparecer en el gen TP53, lo que confiere un incremento del riesgo de progresión a LMA.

El origen de esta aberración puede deberse a la adquisición gradual de cambios genéticos de forma individual en la célula durante la evolución clonal o por una fragmentación y reorganización cromosómica amplia, evento conocido como cromotripsia.⁽²⁰⁾

Mutaciones somáticas

Las técnicas de secuenciación del ADN permiten esclarecer mecanismos moleculares que influyen en la evolución, desarrollo y progresión de los SMD.

Diversas mutaciones están asociadas con distintos fenotipos clínicos, así como con perfiles moleculares en diferentes estadios de los pacientes con SMD.⁽²¹⁾

En el 70 al 90 % de los pacientes se detectan una o más mutaciones genéticas con la utilización de la secuenciación génica.⁽²²⁾

Están descritas diversas mutaciones en genes que participan en diferentes procesos que contribuyen a la patogénesis de los SMD como: alteraciones en el proceso de empalme, en la metilación de ADN, en la transcripción, en las señales de la traducción y en el complejo de cohesinas.⁽²³⁾

Maquinaria de empalme (SF3B1, U2AF1, SRSF2)

El gen SF3B1 (*splicing factor 3b, subunit 1 gene*), codifica para un componente de la ribonucleoproteína U2 que participa en la reorganización del extremo 3' del sitio del empalme de unión intrón- exón. En esta subunidad proteica se describe una sustitución de los aminoácidos lisina por ácido glutámico en la mayoría de los pacientes con SMD. Las mutaciones en este gen están presente entre el 55 al 75 % de los pacientes con SMD con sideroblastos en anillos (SMD-SA) y entre el 6 a 18 % de los pacientes con otros subtipos de SMD.⁽²⁴⁾ En la clasificación de la OMS del año 2016 se confirma el diagnóstico de SMD-SA, si se detecta la mutación de este gen, aunque solo exista un 5 % de sideroblastos en anillos (SA); mientras que, si la mutación no está presente o no se conoce el estatus mutacional, debe observarse un 15 % de SA para realizar el diagnóstico.^(4,25)

Los pacientes con mutaciones en el gen SF3B1 presentan un pronóstico favorable y una supervivencia prolongada, con bajo riesgo de transformación en LMA, aunque tienen alto riesgo a desarrollar dependencia a las transfusiones.⁽²⁶⁾

El gen U2AF1 (*U2-complex auxiliary factor 1 gene*) codifica una proteína del esplaiçosoma U2 responsable de la reorganización del extremo 3' terminal del dinucleótido AG en el intrón del ARN premensajero. Las mutaciones están presentes en el 8,7 % de los pacientes con SMDp y se asocia con progresión a desarrollar LMA.⁽²⁷⁾

El gen SRSF2 (*serine and arginine-rich splicing factor 2 gene*) se localiza en el locus 17q25.2, codifica para un miembro de la familia SR- rico de un componente del empalme del ARN premensajero. Este gen es esencial en la hematopoyesis durante el desarrollo embrionario. Las mutaciones en este gen están presentes en el 14 % de los pacientes con SMD, se asocia a pacientes con edad avanzada, cifras elevadas de hemoglobina y citogenética normal.⁽²⁸⁾

Las mutaciones en el gen se mantienen estables durante la evolución del SMD, por lo que sugieren que pueden jugar un papel en el inicio de la enfermedad.⁽²⁴⁾

Metilación del ADN (DNMT3A, TET2)

El gen DNMT3A (*DNA methyltransferase 3a*) codifica para la proteína ADN 5-citosina-metiltransferasa 3A que interviene en la metilación del ADN, agregando grupos metilos a estructuras CpG.

Participa en procesos fisiológicos que incluyen: la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X, la diferenciación, la proliferación y la apoptosis. Las mutaciones de este gen están presentes en alrededor del 11 a 13% de los SMD y confiere menor supervivencia e incremento de la probabilidad a desarrollar LMA. Además, estas mutaciones son marcadores específicos de respuesta positiva a inhibidores de la ADN metiltransferasa.⁽²⁹⁾

El gen TET2 (*tet methyl cytosine dioxygenase 2*) se localiza en el locus 4q24, es importante en la inducción de la autorrenovación y expansión clonal de la célula progenitora hematopoyética. Entre el 20 y el 25 % de los pacientes con SMD presentan mutaciones en este gen; es más frecuente en aquellos con edad avanzada y en los que presentan un cariotipo normal. Responden mejor al uso de agentes hipometilantes.⁽³⁰⁾ La atribución de las mutaciones en la supervivencia global de los pacientes es controversial, por una parte no, se describe la influencia;⁽³¹⁾ sin embargo, el mismo autor en reporte más reciente describe una supervivencia más corta en pacientes después de realizado un trasplante alogénico hematopoyético.⁽³²⁾

Modificación de histona (ASXL1, EZH2, BCOR/BCORL1)

El gen ASXL1 (*additional sex combs like 1 gene*) es un modulador epigenético que actúa a través de la modificación de las histonas a nivel postraducciona. Está mapeado en 20q11.2. Las

mutaciones en este gen se observan entre el 15 y 24 % de pacientes con SMD de alto riesgo y está asociado con peor pronóstico.⁽²⁷⁾

La pérdida de función del gen EZH2 se observa en pacientes con del(7q) o monosomía 7. La deleción de este gen contribuye a la sobreexpresión de los grupos de los genes HOX a través de la modificación epigenética y se asocia con mal pronóstico. Se observa entre el 6 y el 12 % de los pacientes. En ocasiones coexiste con mutaciones en TET2 y esta asociación promueve la transformación de la enfermedad.^(33,34)

BCOR/BCORL1 (*BCL6 corepressor and like 1*) son genes componentes del complejo polycomb. Este complejo se encarga de regular la expresión de los genes relacionados con la diferenciación celular; forman complejos proteicos multiméricos que están implicados en el mantenimiento de la represión transcripcional de determinados genes a lo largo de generaciones sucesivas de división celular. El impacto en la sobrevida es controversial, algunos reportes reflejan desfavorables resultados y otros revelan no impacto.⁽²⁷⁾

Transcripción del ADN (RUNX1, TP53)

Las mutaciones en el gen RUNX1 (*RUNX family transcription factor 1*) se observan entre el 10 y 20 % de los SMD, específicamente en subtipos de alto riesgo. La proteína RUNX1 regula la diferenciación de la célula progenitora hematopoyética y otros genes que participan en la hematopoyesis. Las mutaciones que producen pérdida de función de este gen, influyen en la progresión de la enfermedad y en la adquisición de nuevas mutaciones durante la transformación leucémica.⁽³⁵⁾

El gen TP53 (*tumor protein P53 gene*) está localizado en 17p13.1. La proteína codificada es un factor de transcripción esencial para la detención del ciclo celular, participa en los mecanismos de reparación del ADN, en la inducción de la apoptosis y en la regulación de la diferenciación celular. Además, interviene en la respuesta de apoptosis celular ante el daño del ADN por agentes citotóxicos.⁽⁵⁾

En el 20 % de los pacientes con SMD está descrita la asociación de mutaciones en TP53 con la del(5q), lo cual contribuye a la resistencia al tratamiento y a una peor respuesta a la lenalidomida. Además, estas mutaciones pueden asociarse en el 70 % de los casos con CC sin la presencia de la del(5q).^(36,37)

Por esta razón, la mayoría de los estudios investigan la asociación entre las mutaciones TP53 y la del(5q). En esta última AC se produce la pérdida de 1,5 megabases; esta región compromete un total de 41 genes, algunos de los cuales tienen un papel fundamental en la tumorigénesis como el gen RSP14 que es importante en la función ribosomal y la síntesis de ARN, los miARN145 y

miARN146 que intervienen en la inmunidad innata y la señalización, así como el CDC25c/PP2A fosfatasa que regula la división celular.⁽³⁸⁾

Las alteraciones en TP53 influyen en el fenotipo clínico de los pacientes con SMD, estos se caracterizan por una enfermedad más agresiva, peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia global.⁽¹⁹⁾

Transducción de señales (KRAS, NRAS, PTPN11)

Las mutaciones en los genes KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) y el NRAS (*neuroblastoma RAS viral oncogene*) se reportan en menos del 5 % de los SMD. Pueden ocurrir en el curso de la transformación a LMA, por lo que están asociadas con una supervivencia más corta.⁽³⁹⁾

El gen PTPN11 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11*) es parte de la familia RAS y está raramente mutada en los pacientes con SMD.⁽⁴⁰⁾

Complejo cohesina (SMC3, SMC1A, RAD21, STAG2)

La cohesina es un complejo proteico conformado por múltiples subunidades; es responsable de mantener la unión de las dos copias cromosómicas hasta que las células hijas se separan al final del proceso de división celular. Dada su función participa en la arquitectura del genoma y en la organización espacial del ADN. La función de las cohesinas en la mitosis está bien establecida, pero su participación en la leucemogénesis aún no está precisado.⁽⁴¹⁾

Las mutaciones en STAG2 están presentes en aproximadamente el 10 % de los SMD y en ocasiones se asocian con mutaciones en RUNX1. Mutaciones sin sentido y de corrimiento del marco de lectura ocurren en diferentes subunidades del complejo, las cuales actúan como coactivadores transcripcionales.⁽⁴²⁾

Mutaciones en línea germinal

Las neoplasias mieloides con predisposición en la línea germinal están organizadas como una entidad separada en la clasificación de la OMS 2016.⁽⁴⁾ Los individuos con predisposición presentan un incremento en el riesgo de desarrollar un SMD o una LMA. Los estudios sugieren que al menos entre el 5 y 15 % de los pacientes con SMD o LMA presentan una mutación en su línea germinal.⁽⁴³⁾

Las mutaciones descritas en líneas germinales de familias con SMD/LMA incluyen los genes CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, y RUNX1.⁽⁴⁴⁾

La integración de varias técnicas genéticas como la citogenética convencional, la hibridación *in situ* por fluorescencia y la secuenciación génica, entre otras, facilitan la detección de estas aberraciones cromosómicas y moleculares que permiten una caracterización genética más completa de los pacientes con SMD. Todo lo cual conlleva a un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, a la clasificación de los pacientes en grupos pronósticos y su estratificación de riesgo, así como definir estrategias de tratamiento más precisas.

Referencias bibliográficas

1. Fernández ND. Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último Decenio. Rev Cubana Hematol, Inmunol y Hemoter. 2016 [acceso 21/06/2021];32(4): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/484>
2. Hellström E, Tobiasson N, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. Haematologica. 2020;105(7):1765-79. DOI: <https://10.3324/haematol.2020.248955>
3. Bannon SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6):838. DOI: <https://10.3390/ijms17060838>
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le beau MM, *et al.* The updated Who classification of hematological malignancies. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. DOI: <https://10.1182/blood-2016-03-643544>
5. AwadaH, Thapa B, Visconte V. The Genomics of Myelodysplastic Syndromes: Origins of Disease Evolution, Biological Pathways, and Prognostic Implications. Cells. 2020;9:2512. DOI: <https://10.3390/cells9112512>
6. Andreevna Y, Evgenievich S, Borisovich I, Ivanovna T, Fyodorovich I. Prognostic Markers of Myelodysplastic Syndromes. Medicina. 2020;56:376. DOI: <https://10.3390/medicina56080376>
7. Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. Pathobiol. 2019;86:7-13. DOI: <https://10.1159/000489702>
8. Song Q, Peng M, Chu Y, Huang S. Techniques for detecting chromosomal aberrations in myelodysplastic syndromes. Oncotarget. 2017;8(37):62716-29. DOI: <https://10.18632/oncotarget.17698>

9. Arias-Mira DE. Síndrome de delección del 5q. *Rev Hematol Mex.* 2020;21(1):56-60. DOI: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3554
10. Mortensen TB, Frederiksen H, Marcher CW, Preiss B. Refractory primary immune thrombocytopenia with subsequent del(5q) MDS: complete remission of both after lenalidomide. *BMJ Case Rep.* 2017;4:2017. DOI: <https://10.1136/bcr-2016-215888>
11. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, *et al.* TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15):1971_9. DOI: <https://10.1200/JCO.2010.31.8576>
12. Zemanova Z, Michalova K, Buryova H, Brezinova J, Kostylkova K, Bystricka D, *et al.* Involvement of deleted chromosome 5 in complex chromosomal aberrations in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS) is correlated with extremely adverse prognosis. *Leuk Res.* 2014;38(5):537_44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.01.012>
13. Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV, Kramann R, Joyce CE, Hartigan C, *et al.* Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9. *Nat Med.* 2016;22(3):288_97. DOI: <https://10.1038/nm.4047>
14. Kuzmanovic T, Patel BJ, Sanikommu SR, Nagata Y, Awada H, Kerr CM, *et al.* Genomics of therapy-related myeloid neoplasms. *Hematological.* 2020;105(3):e98_e101. DOI: <https://10.3324/haematol.2019.219352>
15. Wong JC, Weinfurter KM, Alzamora MP, Kogan SC, Burgess MR, Zhang Y, *et al.* Functional evidence implicating chromosome 7q22 haploinsufficiency in myelodysplastic syndrome pathogenesis. *Elife.* 2015;4:e07839. DOI: <https://10.7554/eLife.07839>
16. Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, Matsui H, Koide S, Saraya A, *et al.* Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2017;31(4):861_71. DOI: <https://10.1038/leu.2016.268>
17. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):598_604. DOI: <https://10.1182/asheducation-2016.1.598>
18. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia- Manero G, Solé F, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454_65. DOI: <https://10.1182/blood-2012-03-420489>
19. Cumbo C, Tota G, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. TP53 in Myelodysplastic Syndromes: Recent Biological and Clinical Findings. *IntJMol Sci.* 2020;21:3432. DOI: <https://10.3390/ijms21103432>

20. Abáigar M, Robledo C, Benito R, Ramos F, Díez-Campelo M, Herмосín L, *et al.* Chromothripsis Is a Recurrent Genomic Abnormality in High-Risk Myelodysplastic Syndromes. PLoS One. 2016;11(10):e0164370. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0164370>
21. Yan X, Wang L, Jiang L, Luo Y, Lin P, Yang W, *et al.* Clinical significance of cytogenetic and molecular genetic abnormalities in 634 Chinese patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Med. 2021;10(5):1759_71. DOI: <https://10.1002/cam4.3786>
22. Jiang L, Wang L, Shen C, Zhu S, Lang W, Luo Y, *et al.* Impact of mutational variant allele frequency on prognosis in myelodysplastic syndromes. Am J Cancer Res. 2020;10(12):4476-87.
23. Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. Pathobiol. 2019;86(1):24_9. DOI: <https://10.1159/000488712>
24. Gill H, Leung A, Kwong YL. Molecular and Cellular Mechanisms of Myelodysplastic Syndrome: Implications on Targeted Therapy. Int J Mol Sci. 2016;17(4):440. DOI: <https://10.3390/ijms17040440>
25. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boultonwood J, *et al.* SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome as a distinct disease subtype - a proposal of the International Working Group for the Prognosis of Myelodysplastic Syndromes (IWG-PM). Blood. 2020;136(2):157-70. DOI: <https://10.1182/blood.2020004850>
26. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, Knudson RA, Ketterling RP, Garcia-Manero G, *et al.* SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. Blood. 2012;119(2):569_72. DOI: <https://10.1182/blood-2011-09-377994>
27. Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. Blood Res. 2014;49(4):216-27. DOI: <https://10.5045/br.2014.49.4.216>
28. Liang Y, Tebaldi T, Rejeski K, Joshi P, Stefani G, Taylor A, *et al.* SRSF2 mutations drive oncogenesis by activating a global program of aberrant alternative splicing in hematopoietic cells. Leukemia. 2018;32(12):2659_71. DOI: <https://10.1038/s41375-018-0152-7>
29. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarrokhi A, Jankowska AM, Hasrouni E, *et al.* Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. Leukemia. 2014;28(1):78_87. DOI: <https://10.1038/leu.2013.269>
30. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Perez-Ladaga A, Zaneveld J, *et al.* TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. Blood. 2014;124(17):2705-12. DOI: <https://10.1182/blood-2014-06-582809>

31. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, *et al.* Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3376-82. DOI: <https://10.1200/JCO.2011.40.7379>
32. Bejar, R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2014;99(6):956-64. DOI: <https://10.3324/haematol.2013.085217>
33. Xu F, Liu L, Chang CK, He Q, Wu LY, Zhang Z, *et al.* Genomic loss of EZH2 leads to epigenetic modifications and overexpression of the HOX gene clusters in myelodysplastic syndrome. *Oncotarget.* 2016;7(7):8119_30. DOI: <https://10.18632/oncotarget.6992>
34. Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, H Matsuai, S Koide, A Saraya, *et al.* Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2017;31:861_71. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2016.268>
35. Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, *et al.* RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013;121(17):3434_46. DOI: <https://10.1182/blood-2012-06-434423>
36. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, Maciejewski JP, Nazha A, Sekeres MA, *et al.* TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia.* 2019;33(7):1747_58. DOI: <https://10.1038/s41375-018-0351-2>
37. Ren T, Wang J, Zhang H, Mei Ch, Ye L, Luo Y, *et al.* TP53 mutations are associated with very complex karyotype and suggest poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients with monosomal karyotype. *Asia-Pacific J of Clin Oncol.* 2020;16(3):172-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajco.13316>
38. Zeinali T, Mansoori B, Mohammadi A. Regulatory mechanisms of miR-145 expression and the importance of its function in cancer metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:195-207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.037>
39. Caponetti GC, Bagg A. Mutations in myelodysplastic syndromes: Core abnormalities and CHIPping away at the edges. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(6):67184. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13284>
40. Swoboda DV, Ali NA, Chan O, Padron E, Kuykendall AT, Song J, *et al.* PTPN11 mutations are associated with poor outcomes across myeloid malignancies. *Leukemia.* 2021;35:286_8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01083-3>

41. Viny AD, Levine RL. Cohesin mutations in myeloid malignancies made simple. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(2):61_6. DOI: <https://10.1097/MOH.0000000000000405>
42. Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(4):287-9. DOI: <https://10.1016/j.beha.2017.10.002>
43. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-32. DOI: <https://10.1182/blood-2017-02-735290>
44. Godley, Lucy A. Germline mutations in MDS/AML predisposition disorders. *Curr Opinion Hematol.* 2021;28(2):86-93. DOI: <https://10.1097/MOH.0000000000000633>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Kalia Lavaut Sánchez: Realizó recopilación de toda la bibliografía utilizada, seleccionó los artículos relevantes para la revisión. Hizo aportes importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse.

Sheila González García: Realizó recopilación de bibliografía utilizada. Hizo aportes a la concepción, la redacción del borrador del artículo, la revisión crítica de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse.