

Estudio molecular de las leucemias: herramienta indispensable para el hematólogo

Molecular study of leukemias: essential tool for the hematologist

Ana María Amor Vigil^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9182-2664>

Carmen Alina Díaz Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0001-6544-0662>

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

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

Recibido: 17/11/2022

Aceptado: 27/02/2023

Al director:

Desde el hallazgo de la presencia del gen de fusión BCR-ABL como producto de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 presente en la leucemia mieloide crónica, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de las bases moleculares de las leucemias.⁽¹⁾

Basado en las características citomorfológicas y citoquímicas de las células leucémicas se estableció un primer sistema de clasificación en 1976,⁽²⁾ que tiene plena vigencia como primer paso en el diagnóstico de las leucemias. Sin embargo, hoy su papel es el de primera impresión diagnóstica, ya que el avance tecnológico ha permitido conocer alteraciones citogenéticas y moleculares asociadas a tipos particulares de leucemias. De esta manera, surgió una clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud y enriquecida en sucesivas ediciones con nuevos marcadores moleculares y citogenéticos. La publicación parcial de la 5^{ta} edición muestra una visión general de la nueva clasificación y las particularidades más destacadas.^(3,4) Estas clasificaciones han ganado protagonismo en el establecimiento del diagnóstico diferencial de las leucemias.

Además, la identificación de alteraciones moleculares o citogenéticas permite su uso para el estudio evolutivo con un alto nivel de sensibilidad. Algunas alteraciones moleculares y

citogenéticas se correlacionan con el pronóstico, de manera que su presencia puede significar un bajo o alto riesgo, lo cual permite personalizar el tratamiento. No menos importante es el diseño de fármacos que inhiben o restauran la acción celular afectada. Un ejemplo en que están presentes todas las utilidades del estudio molecular es la leucemia promielocítica (LPM). Es indiscutible su uso en el diagnóstico; se conoce que en el 95 % de los casos aparece la translocación $t(15;17)(q24.1;q21.2)$, en el que se fusionan el gen PML y el RAR alfa (RARA), situados en el cromosoma 15 y 17, respectivamente. El gen RARA codifica para una proteína receptora del ácido retinoico que inhibe la diferenciación celular.⁽⁵⁾ La identificación del PML-RARA permite un diagnóstico inequívoco. Sin embargo, pueden aparecer otras alteraciones en las que siempre participa el RARA^(6,7) y en algunos casos la fusión ocurre con los genes RAR gamma (RARG) o RAR beta (RARB).^(8,9)

El ejemplo destaca la aplicación de un fármaco que actúa sobre una diana molecular. El conocimiento del mecanismo molecular implicado dio lugar a la aplicación terapéutica del ácido retinoico (AR). Esta molécula es el ligando activador de la transcripción de genes involucrados en la maduración celular. En presencia de la proteína híbrida PML-RARA no ocurre la unión del ligando y queda bloqueada la diferenciación celular; pero la administración terapéutica del AR induce la transcripción y la célula recupera su capacidad de diferenciarse y madurar.⁽¹⁰⁾

El estudio molecular puede relacionarse “en algunos casos” con el pronóstico; puesto que existirá riesgo favorable o alto en dependencia de la aberración. La presencia del PML-RARA en la LPM es de buen pronóstico, ya que los pacientes responden al tratamiento específico. Otras aberraciones que aparecen en la LPM no responden al tratamiento y predicen una evolución desfavorable.⁽¹¹⁾

El seguimiento a la respuesta del paciente al tratamiento mediante el estudio molecular es muy importante. Dada la alta sensibilidad de las técnicas moleculares, se puede detectar células leucémicas residuales, aunque el paciente se encuentre en remisión hematológica; así surgieron los términos de remisión y recaída molecular.

Hoy se conoce que no solo los cambios en la secuencia del ADN tienen un rol en el origen de las leucemias, sino que la epigenética también desempeña un papel en la patogénesis del cáncer.⁽¹²⁾ En conclusión, el conocimiento de las bases moleculares y su aplicación como herramienta para el hematólogo son indispensables para alcanzar los mejores resultados.

Referencias bibliográficas

1. Alarcón-Payer C, Sánchez-Suárez MDM, Martín-Roldán A, Puerta-Puerta JM, Jiménez-Morales A. Impact of Genetic Polymorphisms and Biomarkers on the Effectiveness and Toxicity of Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *J Pers Med.* 2022;12:1607. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101607>
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
5. Hussain L, Maimaitiyiming Y, Islam K, Naranmandura H. Acute promyelocytic leukemia and variant fusion proteins: PLZF-RAR α fusion protein at a glance. *Seminars in Oncology.* 2019;46(2):133-44. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.04.004>
6. Sobas M, Talarn-Forcadell MC, Martínez-Cuadrón D, Escoda L, García-Pérez MJ, Mariz J, *et al.* PLZF-RAR α , NPM1-RAR α , and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. *Cancer.* 2020;12(5):1313. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12051313>
7. Geoffroy MC, de Thé H. Classic and variants APLs, as viewed from a therapy response. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):967. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040967>
8. Li J, Yan WZ, Bai LH, Jiang YF, Peng HL, Shen JK, *et al.* CPSF6-RARG-positive acute myeloid leukaemia resembles acute promyelocytic leukaemia but is insensitive to retinoic acid and arsenic trioxide. *Pathol.* 2022;S0031-3025(22):00257-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.07.011>
9. Osumi T, Tsujimoto SI, Tamura M, Uchiyama M, Nakabayashi K, Okamura K, *et al.* Recurrent RARB Translocations in Acute Promyelocytic Leukemia Lacking RARA Translocation. *Cancer Res.* 2018;78(16):4452-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0840>

10. Pan P, Chen X. Nuclear Receptors as Potential Therapeutic Targets for Myeloid Leukemia. *Cells*. 2020;9(9):1921-36. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9091921>
11. Mannan A, Muhsen IN, Barragán E, Sanz MA, Mohty M, Hashmi SK, et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;13(4):189-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.05.007>
12. Guo M, Peng Y, Gao A, Du C, Herman JG. Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomarker Res*. 2019;7:23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0174-y>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ana María Amor Vigil: concibió la idea del trabajo, redactó el manuscrito, hizo revisión crítica de su contenido y aprobó la versión final.

Carmen Alina Díaz Alonso: realizó aportes importantes al artículo, hizo revisión crítica de su contenido y aprobó la versión final.