

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS GENÉTICOS QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

ADVANCES IN THE GENETIC ABNORMALITIES INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

AVANÇOS NAS ANORMALIDADES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA PATOGÊNESE DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Jorge Alberto Arbelbide¹

¹ Jefe de Hematología. Departamento de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Profesor Adjunto. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Email de contacto: jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar

Palabras Clave: leucemia mieloide aguda; secuenciación; mutación; FLT3; NMP1

Keywords: acute myeloid leukemia; NGS; FLT3; mutation; NMP1;

Palavras chave: leucemia mieloide aguda; sequenciamento; mutação; FLT3; NMP1

Recibido: 2019-05-06 Aceptado: 2019-05-13
DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.24329>



© Universidad Nacional de Córdoba

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por un freno en el proceso madurativo de las células normales, lo que determina la acumulación de células inmaduras en la médula ósea y en la sangre. La disminución de células sanguíneas maduras circulantes (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y las complicaciones asociadas a su deficiencia (anemia, infecciones y sangrados), producen la sintomatología característica al momento del diagnóstico, y un pronóstico de sobrevida muy corta sin tratamiento.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de estas neoplasias son múltiples y complejos, involucran alteraciones a nivel cromosómico, a nivel molecular en genes críticos que regulan los procesos celulares y la regulación epigenética. La actividad hematopoyética normal es policlonal y se produce a partir de diferentes células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Para la leucemogénesis, es necesario la transformación de CPH, mediante la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones en genes que le confieren una ventaja en la sobrevida y la actividad proliferativa, generando una población clonal que tiene comprometida la diferenciación y maduración hematopoyética.

El rol de las alteraciones cromosómicas documentada por técnicas citogenéticas en el desarrollo de cáncer fue propuesto por Boveri¹ en 1914, pero recién en 1960 Nowell y Hungerford² pudieron identificar la traslocación (9;22), como la causante de la leucemia mieloide crónica (LMC), permitiendo establecer una alteración citogenética marcador específica (Cromosoma Filadelfia) para este tipo de leucemia. Desde ese momento, se han ido buscando marcadores genéticos que nos puedan identificar distintos tipos de leucemias, ayudando en la comprensión de las alteraciones que generan su desarrollo.

En 1979³, se establece que la leucemia promielocítica aguda (LPA) está asociada con la presencia de la traslocación (15;17), donde se encuentra involucrado el receptor del ácido retinoico alfa. El tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) logra inducir maduración y remisión de la leucemia, constituyendo la primera leucemia donde el conocimiento del mecanismo patogénico permite realizar una terapia específica que conduce a su potencial curación. Durante muchos años no tuvimos técnicas de estudio adecuadas que nos permitieran determinar la complejidad de los mecanismos involucrados en la leucemogénesis. El estudio citogenético⁴ nos permitió evaluar alteraciones cromosómicas como inversiones, traslocaciones, deleciones, duplicaciones y aneuploidías, que son útiles para establecer el riesgo pronóstico, pero su realización requiere del cultivo de células y la evaluación de profesionales experimentados, lo que no siempre está disponible. El uso de técnicas de FISH (fluorescence in situ hybridization) desde fines de los 80⁵, permite evaluar a través del empleo de sondas, alteraciones cromosómicas específicas, sin requerir el cultivo de las células. Sin embargo, con estas evaluaciones tecnológicas, hay un 40-50 % de las leucemias mieloides agudas que tienen un citogenético normal, lo cual ha dificultado identificar blancos moleculares para realizar tratamientos específicos. La necesidad de profundizar el estudio para detectar alteraciones a nivel molecular, generó el uso de técnicas de PCR (polymerase chain reaction)⁶ que permiten estudiar fragmentos de ADN, detectando alteraciones específicas, que nos permitieron conocer más en profundidad, la complejidad de los procesos involucrados en su desarrollo. Esto permite identificar factores pronósticos adversos como la presencia de la mutación de FLT3-ITD⁶, y usar otros como la mutación NMP1⁷ como elemento marcador cuantificable de la leucemia, constituyendo una herramienta muy sensible para determinar la enfermedad residual mínima, midiendo las células leucémicas remanentes, necesaria para evaluar la profundidad de respuesta obtenida durante el tratamiento. La necesidad de evaluar varias alteraciones moleculares con una sola prueba de laboratorio favoreció el desarrollo de la PCR Multiplex, lo cual ahorra costos y tiempo, pero su aplicación al diagnóstico es limitada solo para alteraciones específicas conocidas.

El avance en el tratamiento siempre está ligado al conocimiento de los mecanismos leucemogénicos, observando que no se ha modificado casi en las últimas 4 décadas. Los

resultados en sobrevida obtenidos con los tratamientos quimioterápicos han mostrado solo una leve mejoría en poblaciones jóvenes, ya que los mayores de 60 años no toleran tratamientos intensivos y mayoritariamente reciben tratamientos paliativos. Con excepción del uso de tratamientos específicos, como el ATRA y el trióxido de arsénico que han modificado el pronóstico en LPA, el uso de imatinib, un inhibidor de tirosina quinasa, aprobado en 2001, para tratamiento de la LMC y el uso de modificadores epigenéticos, como el azacitidine y decitabine para tratamiento de LMA aprobados en 2004 por FDA y en 2015 por EMA para LMA \geq 30% de blastos, no hemos tenido modificaciones a la terapia estándar.

El avance en los últimos años en la tecnología diagnóstica empleando las técnicas de secuenciación génica de nueva generación (NGS) que provee una plataforma diagnóstica potente para estudiar alteraciones genéticas y moleculares ha permitido un marcado incremento del conocimiento. Los costos del uso de esta tecnología⁸ se han reducido desde 100 millones de dólares por paciente en el 2001, a solo 1000 dólares en 2015, debido a que se han identificado los genes más frecuentemente involucrados, permitiendo mediante la secuenciación, realizar la búsqueda de las alteraciones moleculares más prevalentes, en forma global, utilizando una sola plataforma de estudio. En 2008, Ley⁹ publica la primera secuenciación del genoma humano de LMA donde no encuentra alteraciones citogenéticas, pero se identifican 10 mutaciones somáticas adquiridas que son relevantes para su patogénesis. En 2013, el Cancer Genome Atlas informó en promedio 13 mutaciones en 200 muestras de pacientes con LMA evaluadas, siendo los genes recurrentemente mutados 23.

El conocimiento que nos ha dado la utilización de las técnicas de NGS¹⁰, ha permitido identificar mutaciones marcadoras de la leucemia al diagnóstico, permitiendo la selección del tratamiento ajustado, en función de la presencia de blancos moleculares para terapias específicas, lo que nos establece cuál será la metodología con que indicaremos el tratamiento en el futuro. A esto se le suma, la posibilidad de medir la enfermedad residual mínima en forma específica, estableciendo la profundidad de la respuesta y sirviendo de guía para medir el impacto del tratamiento implementado.

Por este motivo, hemos sido espectadores en los últimos años, del desarrollo y la aprobación de nuevas drogas blanco-específicas. Entre el 2017 y 2018, la FDA ha aprobado nuevos fármacos, y se comienza a modificar la terapia habitualmente recomendada¹¹, incorporando drogas como CPX-351 que reemplaza al esquema de quimioterapia estándar, drogas dirigidas sobre blancos moleculares como inhibidores del FLT3 (midostaurina, Gilteritinib), IDH1(ivosidenib), IDH2(enasidenib), inhibidores de proteína antiapoptóticas como el venetoclax y anticuerpos monoclonales como gemtuzumab ozogamicin.

Sin duda estamos frente al comienzo de una nueva era en el tratamiento de la LMA, donde para poder tratar a un paciente deberemos contar con la información necesaria para poder brindarle el mejor tratamiento, que a la larga es el único que va a poder modificar su sobrevida.

Bibliografía

- 1) T. Boveri, *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*, Fischer, Jena, 1914.
- 2) Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003; 349(15):1451-64.
- 3) Golomb HM, Tests JR, Vardiman JW. Cytogenetic and ultrastructural features of de novo acute promyelocytic leukemia: The University of Chicago experience (1973-1978). *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1979; 1:69-78.
- 4) Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004;18(2):115-36.
- 5) Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*. 1975; 94: 441-8.
- 6) Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002;100: 59-66.
- 7) Shayegi N, Kramer M, Bornhauser M, et al. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood*. 2013;122: 83-92.
- 8) Leisch M, Jansko B, Zaborisky N, Greil R, Pleyer L. Next Generation Sequencing in AML—On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation?. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2). pii: E252
- 9) Ley TJ, Mardis ER, Ding Li, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature*. 2008;456(7218):66-72.
- 10) Ilyas AM, Ahmad S, Faheem M1, et al. *BMC Genomics*. 2015;16(Suppl 1):S5-S12.
- 11) Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA. New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia. *J Investig Med*. 2018;66(8):1088-95.