



Revisión

Leucemia aguda linfoblástica de precursores T: de la biología a la clínica

Eulàlia Genescà^{a,*}, Jordi Ribera^a y Josep-Maria Ribera^{a,b}^a Grupo de Investigación en LAL, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC), Badalona, Barcelona, España^b Servicio de Hematología Clínica, Instituto Catalán de Oncología (ICO)-Hospital Germans Trias i Pujol (HGTP), Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2013

Aceptado el 23 de enero de 2014

On-line el 22 de marzo de 2014

Palabras clave:

Leucemia aguda linfoblástica T

Marcadores moleculares

Biología

Tratamiento

RESUMEN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia más frecuente en niños y la principal causa de morbilidad entre las alteraciones hemáticas infantiles. Existen 2 subtipos, según el progenitor linfoide afectado: LAL-B y LAL-T. La LAL-T es menos frecuente e históricamente se asociaba a mal pronóstico tanto en adultos como en niños, aunque en la actualidad los resultados del tratamiento no difieren significativamente entre ambos tipos de LAL. La LAL-T es el subtipo más complejo y heterogéneo a nivel genético y el que menos alternativas terapéuticas nuevas presenta en el momento actual. Esta tendencia está cambiando merced a los progresos notables que se están efectuando en el conocimiento de su biología. En esta revisión se resumen los hallazgos biológicos más importantes en la LAL-T efectuados en los últimos años y sus posibles implicaciones terapéuticas.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute lymphoblastic leukemia of T progenitors: From biology to clinics

A B S T R A C T

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children and the main cause of morbidity among childhood blood disorders. There are 2 subtypes according to the affected lymphoid progenitor: B-ALL and T-ALL. The T-ALL is the less common and, although historically was associated with poor prognosis in both adults and children, at present, treatment outcomes do not differ significantly between the 2 types of ALL. The T-ALL subtype is the most complex and heterogeneous at the genetic level and currently the one with less new therapeutic alternatives available. This trend is changing thanks to the remarkable progress upon understanding its biology. This review summarizes the most recent and important biological findings in T-ALL and their possible therapeutic implications.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute T-cell lymphoblastic leukemia

Molecular markers

Biology

Treatment

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) se caracteriza por ser un proceso oncogénico de múltiples etapas que conduce al bloqueo de la maduración y a la transformación maligna de progenitores hematopoyéticos linfoides¹. La incidencia de LAL no es homogénea a lo largo de la vida, presenta un pico temprano a los 4 o 5 años (tasa de incidencia de 4 a 5 por 100.000 personas y año), una disminución de la incidencia en jóvenes adultos, y un ligero aumento después de los 50 años (tasa de incidencia de hasta un 2

por 100.000 personas y año). La tasa de curación es menor en adultos que en niños, con una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de aproximadamente un 80% en niños y de solo un 35-45% en adultos (www.seer.cancer.gov/statistics). De manera específica, la LAL-T corresponde a un 15% de las leucemias agudas infantiles y a un 25% de las del adulto. La curva de incidencia presenta un único pico situado entre la frontera niño/adulto, y la supervivencia no difiere de la LAL de precursores B. Este subtipo T se caracteriza por presentar una mayor heterogeneidad y complejidad genética, haciéndolo atractivo para la investigación, a pesar de tratarse del subtipo de LAL poco frecuente.

El objetivo de este trabajo es resumir los últimos avances científicos en la LAL-T, tanto a nivel básico como clínico, y mostrar hacia dónde se dirige la investigación en este subtipo de LAL y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egenesca@carrerasresearch.org (E. Genescà).

cuáles son los puntos clave a resolver a medio-largo plazo con el fin de mejorar el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

Hacia una caracterización molecular a la carta

Variaciones en el número de copias de genes en la leucemia aguda linfoblástica de precursores T

En estos últimos años los trabajos basados en el uso de técnicas de genómica a gran escala y de alta resolución han sido de vital importancia para la comprensión de la LAL, y especialmente reveladores en la LAL-T. Desde que en 2005 Irving et al. demostraron que mediante matrices (*arrays*) de *single nucleotide polymorphisms* (SNP, «polimorfismos de nucleótido único») se podían identificar con éxito las *loss of heterocigosity* (LOH, «pérdidas de heterocigosidad») en la LAL², han sido numerosos los trabajos que han involucrado a nuevos genes en el desarrollo de la LAL-T mediante cribado de *copy number variations* (CNV, «variaciones en el número de copias») con matrices de SNP o con matrices de hibridación genómica comparada. Así pues, se han identificado alteraciones focales del número de copias que implican una desregulación de *TAL1*, *LMO2*, *PEN*, *FBXW7* y *MYB*, entre otros³ (tablas 1 y 2).

Matrices de expresión

A partir de estudios comparativos del patrón de expresión de muestras humanas de LAL-T y de células T normales en diferentes estadios de diferenciación se han llegado a consensuar 3 grandes subtipos de LAL-T, que agrupan los diferentes subtipos basados en las anomalías cromosómicas presentes en la célula leucémica: a) *early T-cell precursor* (ETP, «subtipo inmaduro»), caracterizado por la ausencia de los inmunomarcadores CD1a, CD4 y CD8, y la presencia de marcadores de células pluripotentes o mieloides como CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, o CD65⁴; b) subtipo cortical, caracterizado por la expresión aberrante de la familia de factores de transcripción con un dominio *homeobox*, tales como *TLX3*, *NKX2.1* y *NKX2.2*⁵⁻⁷, y por la expresión de los inmunomarcadores CD1, CD4 y CD8⁵ y el Pre-T1 o Pre-T2/Pre-T3 (E)⁶, y c) subtipo maduro, que se caracteriza por la expresión del oncogén *TAL*⁵⁻⁷, los inmunomarcadores CD4, CD8 y CD3⁵ y el receptor de células T $\alpha\beta$ ⁶. En la tabla 1 se resumen las principales

Tabla 1

Principales lesiones cromosómicas recurrentes en la leucemia aguda linfoblástica T que definen subgrupos moleculares

Gen afectado	Lesión cromosómica	Frecuencia (%)
<i>HOXA-RCTB</i>	Inv(7)(p15;q34); t(7;7)(p15;q34)	3
<i>HOXA(SET-NUP214)</i>	del9q34; inv(14)(q11.2q13)	3
<i>HOXA(MLL-ENL)</i>	t(11;19)(q23;p13)	1
<i>HOXA(CALM-AF10)</i>	t(10;11)(p13;q14)	10
<i>TLX1(HOX11)</i>	t(10;14)(q24;q21); t(7;10)(q34;q24)	4-7 (n)/14 (a)
<i>TLX3(HOX11L2)</i>	t(5;14)(q35;q32)	20 (n)/13 (a)
<i>NKX2.1</i>	Inv(14)(q13;q32.33); t(7;14)(q34;q13)	5
<i>NKX2.2</i>	t(14;20)(q11;p11)	1
<i>TAL1-RCTA/δ</i>	t(1;14)(p32;q11); t(1;7)(p32;q34)	3
<i>SIL-TAL1</i>	del1p32	9-30
<i>TAL2</i>	t(7;9)(q34;q32)	1
<i>LYL1</i>	t(7;19)(q34;p13)	< 1
<i>OLIG2(BHLHB1)</i>	t(14;21)(q11.2;q22)	Un caso descrito
<i>LMO1</i>	t(11;14)(p15;q11); t(7;11)(q34;p15)	1
<i>LMO2</i>	t(11;14)(p13;q11); t(7;11)(q34;p13); del11p13	6; 3(del)
<i>LMO3</i>	t(7;12)(q34;p12)	< 1
<i>c-MYB</i>	t(6;7)(q23;q34)	6 (n)/7

a: adultos; n: niños.

Tabla 2

Otros genes alterados de forma recurrente en la leucemia aguda linfoblástica T

Gen afectado	Lesión genética	Frecuencia (%)
<i>NOTCH1</i>	t(7;9)(q34;q13); mutación activadora	< 1; 60 (mutación activadora)
<i>FBXW7</i>	Mutación inhibidora	8-30
<i>CDKN2A/2B</i>	del(9q21); metilación	70 (n)/15 (a)
<i>CCND2</i>	t(7;12)(q34;p12); t(12;14)(p13;q11)	1
<i>RB1</i>	del(13q14)	4
Desconocido	del(6q)	18 (n)
<i>CDKN1B</i>	del(12p13)	2
<i>MYC</i>	t(8;14)(q24;q11)	1
<i>WT1</i>	Mutación inhibidora; deleción	13 (n)/12 (a)/8
<i>LEF1</i>	Mutación inhibidora; deleción	7-11 (n)
<i>ETV6</i>	Mutación inhibidora; deleción	17 (n)/12 (a)
<i>BCL11B</i>	Mutación inhibidora; deleción	9 (n)
<i>RUNX1</i>	Mutación inhibidora; deleción	4,4 (n)/18 (a)
<i>GATA3</i>	Mutación inhibidora; deleción	5 (n)
<i>PEN</i>	Mutación puntual; del(10q22)	10 (n)
<i>NUP214-ABL1</i>	Amplificación episomal 9q34	4
<i>EML1-ABL1</i>	t(9;14)(q34;q32)	< 1
<i>ETV6-ABL1</i>	t(9;12)(q34;p13)	< 1(n)
<i>BCR-ABL1</i>	t(9;22)(q34;q11)	< 2
<i>NRAS</i>	Mutación activadora	5-10
<i>NF1</i>	Mutación inhibidora; deleción	3 (n)
<i>JAK1</i>	Mutación activadora	4-18 (a)
<i>ETV6-JAK2</i>	t(9;12)(p24;p13)	< 1 (a)
<i>JAK3</i>	Mutación activadora	5 (n)
<i>FLT3</i>	Mutación activadora	2 (n)/4 (a)
<i>IL7R</i>	Mutación activadora	10 (n)
<i>EZH2</i>	Mutación inhibidora; deleción	10 (n)/15 (a)
<i>SUZ12</i>	Mutación inhibidora; deleción	10 (n)/4 (a)
<i>EED</i>	Mutación inhibidora; deleción	10 (n)
<i>PHF6</i>	Mutación inhibidora; deleción	16 (n)/38 (a)

a: adultos; n: niños.

alteraciones cromosómicas que caracterizan estos 3 subtipos moleculares.

Secuenciación de nueva generación

Otro gran avance en el conocimiento de nuevos genes que participan en el desarrollo de la LAL-T se ha producido con el desarrollo de las nuevas plataformas de *next generation sequencing* (NGS, «secuenciación de nueva generación»). Esta técnica permite detectar mutaciones puntuales con muy alta sensibilidad y LOH y CNV con muy alta resolución. En la tabla 2 se muestran los principales genes con mutaciones puntuales recurrentes que afectan a la LAL-T. A principios del año 2012 el grupo de Mullighan, en el *St. Jude Children's Research Hospital*, publicó la primera secuenciación completa del genoma en LAL realizada en 12 muestras de LAL-T infantil de tipo ETP⁸, y demostraron que este subtipo de LAL presenta mutaciones somáticas activadoras en citocinas y genes que participan en la vía de *RAS*, tales como *NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *IL7R*, *JAK3*, *JAK1*, *SH2B3* y *BRAF*, así como alteraciones genéticas que inactivan genes que participan en el desarrollo hematopoyético, como *GATA3*, *ETV6*, *RUNX1*, *IKZF1* y *EP300*, y genes modificadores de histonas (*EZH2*, *EED*, *SUZ12*, *SETD2* y *EP300*). Cabe destacar que el espectro mutacional identificado en la leucemia ETP era parecido al de las leucemias agudas mieloides (LAM) de mal pronóstico, con genes afectados que definen el carácter pluripotencial de la célula mieloides⁸. Recientemente, otro estudio del exoma completo en muestras de leucemia ETP en adultos ha identificado mutaciones en la metiltransferasa *DNMT3A* en un 16% de los enfermos (10/68), frecuencia similar a la detectada en la LAM. Además, se han encontrado mutaciones en las cadherinas *FAT1* (25%) y *FAT2* (20%), implicando así a genes que participan en la adhesión celular y en la interacción entre célula leucémica y estroma⁹. Utilizando esta misma técnica, De Keersmaecker et al.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798098>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798098>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)