

Revisión

De la citogenética convencional al análisis por micromatrices. Cincuenta años del cromosoma Filadelfia

Jesús M. Hernández^{a,*}, Isabel Granada^b y Francesc Solé^c, en representación del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica^aServicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca y Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC), Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca, España^bServicio Laboratorio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia, Badalona, España^cLaboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Escola Citologia Hematològica Soledad Woessner/Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2010

Aceptado el 27 de abril de 2010

On-line el 29 de junio de 2010

Palabras clave:

Citogenética

Hemopatías malignas

Cromosoma Filadelfia

Hibridación in situ fluorescente

RESUMEN

Desde la descripción, en el año 1960, del cromosoma Filadelfia como una alteración asociada con la leucemia mieloide crónica se han descrito una multitud de alteraciones citogenéticas en los enfermos con hemopatías malignas, de manera que, en la actualidad, la realización de estos estudios es imprescindible en estas enfermedades. La presencia de cambios citogenéticos no solo contribuye a un mejor diagnóstico y clasificación de las leucemias y de los linfomas, sino que es un factor pronóstico de primer nivel. Por esto, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud las ha incluido como parte fundamental del diagnóstico de las hemopatías malignas. El desarrollo de la hibridación «in situ» fluorescente y, más recientemente, de las micromatrices ha contribuido a un mejor conocimiento de estas enfermedades, por lo que se consideran un complemento de los estudios citogenéticos. Los cambios citogenéticos observados en estos enfermos son, en ocasiones, una pieza clave en el enfoque terapéutico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

From conventional cytogenetics to microarrays. Fifty years of Philadelphia chromosome

ABSTRACT

In 1960 Ph-chromosome was found associated with the presence of chronic myelogenous leukemia. In these 50 years an increasing number of cytogenetic abnormalities have been found associated with hematological malignancies. The presence of these abnormalities is not only important for the diagnosis of the patient, but it also contributes to the prognosis of patients with leukemia or lymphoma. For this reason the WHO classification of hematological disease has included these studies for the correct characterization of leukemias and lymphomas. In addition, the use of FISH and microarray methodologies have refined the genetic lesions present in these malignancies. The cytogenetic changes observed also provide further information in relation to the therapy.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se cumplen 50 años de la observación realizada por Nowell y Hungerford de un cromosoma pequeño en cultivos de la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC)¹. A este cromosoma se lo llamó Filadelfia (Ph), porque su descubrimiento tuvo lugar en esta ciudad americana. En el año 1970 Prieto et al

definieron que el cromosoma pequeño correspondía al cromosoma 22² y, más adelante, con técnicas de bandedo cromosómico (bandas G) se confirmó que era resultado de la traslocación entre los cromosomas 9 y 22, la traslocación(9;22)(q34.1;q11.2)³ (fig. 1). Por tanto, se considera que el descubrimiento del cromosoma Ph marcó el inicio de la citogenética hematológica o la citogenética tumoral. Posteriormente se identificó otra serie de alteraciones asociadas con tumores hematológicos, como el linfoma de Burkitt, la leucemia aguda promielocítica o los síndromes mielodisplásicos (tabla 1)⁴. A partir de este momento, los análisis citogenéticos adquirieron mayor importancia en el estudio de las neoplasias y,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmhr@usal.es (J.M. Hernández).

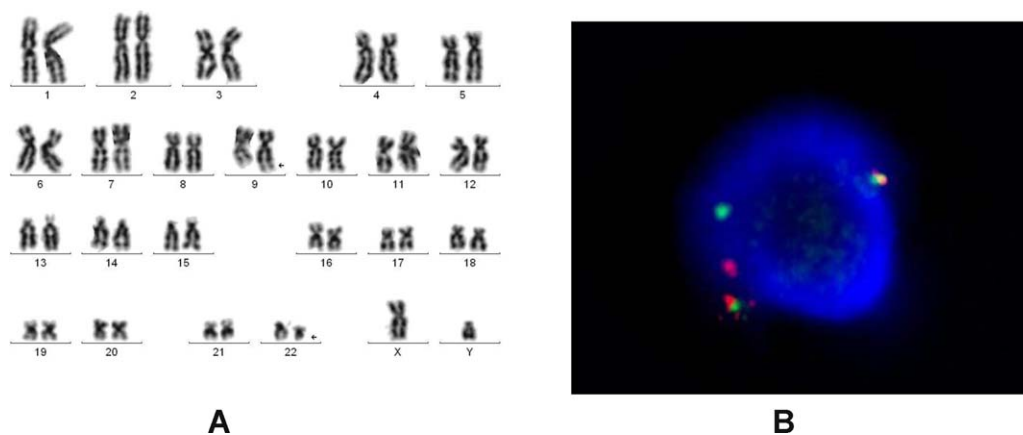


Figura 1. Citogenética convencional e hibridación in situ con fluorescencia en un paciente con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva. A) Cariotipo en el que se observa la t(9;22)(q34;q11). B) Hibridación «in situ» de este enfermo que demuestra la fusión del gen BCR (verde) localizado en el cromosoma 22 y del gen ABL (rojo) localizado en el cromosoma 9.

Tabla 1
Principales alteraciones citogenéticas

Abreviatura	Significado	Concepto	Ejemplo
+	Trisomía	Ganancia de un cromosoma	+8
–	Monosomía	Pérdida de un cromosoma	–7
t	Translocación	Intercambio recíproco del material genético entre 2 o más cromosomas	t(9;22)
der	Cromosoma derivado	Intercambio no recíproco del material genético entre 2 o más cromosomas	der(9)t(9;22)
del	Delección	Pérdida del material genético dentro de un brazo de un cromosoma	del(5)
inv	Inversión	Intercambio recíproco del material genético dentro del mismo cromosoma	inv(16)
i	Isocromosoma	Pérdida completa de un brazo de un cromosoma acompañada de la duplicación del otro brazo	i(17)(q10)

sobre todo, de las hemopatías malignas. Los avances registrados en este campo, complementados con las técnicas de *fluorescence in situ hybridization* (FISH, 'hibridación in situ fluorescente') o de matrices de *comparative genomic hybridization/single nucleotide polymorphisms* (CGH/SNP, 'hibridación genómica comparada/polimorfismos de un único nucleótido') o genómicos, han permitido identificar subgrupos clínicos asociados con cambios cromosómicos específicos y, en muchas ocasiones, los genes implicados. Estas alteraciones cromosómicas han sido y siguen siendo de gran utilidad para diagnosticar la enfermedad, en su seguimiento, en el pronóstico y, en casos concretos, para ofrecer al paciente un tratamiento específico en función del cambio genético. Por este motivo, en la actualidad es impensable abordar el diagnóstico de neoplasia hematológica sin realizar su estudio citogenético⁵.

En la interpretación de los resultados citogenéticos es imprescindible considerar la historia clínica del paciente, los hallazgos de laboratorio (analítica, citología o citometría de flujo) y otras técnicas de biología molecular. Por esto, es necesaria una estrecha colaboración entre los citogenetistas, los hematólogos y los demás profesionales implicados en el diagnóstico, para interpretar el significado y el valor del cambio cromosómico hallado en un paciente.

A nivel técnico, es asimismo importante tener en cuenta el tipo de material que debe utilizarse para la realización de un estudio citogenético, que necesariamente corresponderá al tejido en el que está más expresada la enfermedad. En los linfomas hay que analizar los ganglios linfáticos, mientras que en la leucemia linfática crónica (LLC) y en otras enfermedades linfoides el estudio puede efectuarse en sangre periférica al hallarse en esta una gran proporción de células leucémicas. No obstante, tanto para el mieloma múltiple como para los síndromes mielodisplásicos (SMD), las neoplasias mieloproliferativas (NMP) y las leucemias

agudas se requiere el estudio de la médula ósea para obtener la debida información citogenética.

Métodos de estudio citogenético

A partir de 1980 se desarrolló una serie de metodologías, como la FISH, la PCR (*polymerase chain reaction*) y, más recientemente, las matrices genómicas, que permiten solventar las principales carencias de la citogenética⁶. Sería un error importante pensar que estas técnicas son sustitutorias de la citogenética convencional, sino que son técnicas complementarias. Seguidamente se describen las principales características y aplicaciones de estos métodos.

Citogenética convencional

La citogenética se basa en la visualización de los cromosomas para la realización del cariotipo. Es necesario un cultivo celular y la obtención de células en división. Esta técnica sigue y seguirá siendo vigente porque proporciona una visión global del genoma y permite detectar alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales. Sin embargo, entre sus principales limitaciones hay que destacar la dificultad en la obtención de metafases de las células neoplásicas y su baja resolución (tamaño mínimo de las alteraciones), que no permite la detección de alteraciones cromosómicas que afecten a regiones genéticas inferiores a 10 Mb (tabla 1).

Hibridación «in situ» fluorescente

La FISH permite detectar y localizar secuencias específicas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) sobre preparaciones cromosómicas, extensiones celulares y cortes de tejido. Es un complemento de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800161>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800161>

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