



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico



Sergio Yair Rodríguez Preciado^a y Patricio Barros-Núñez^{b,*}

^a Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b Centro de Investigación Biomédica de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 21 de enero de 2016; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 16 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfocítica crónica;
Hipermutación somática;
Inmunoglobulinas;
Pronóstico

KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukaemia;
Somatic hypermutation;
Immunoglobulin mutation;
Prognosis

Resumen La leucemia linfocítica crónica es un padecimiento maligno caracterizado por proliferación y acumulación de linfocitos B de aspecto maduro en médula ósea, sangre, ganglios linfáticos y en bazo. Como parte de su proceso de diferenciación, las moléculas de inmunoglobulina de las células B, además de los reordenamientos característicos en sus cadenas pesadas y ligeras, presentan un conjunto de mutaciones somáticas que incrementan enormemente su diversidad. La presencia o ausencia de mutaciones somáticas en las regiones variables del gen de las inmunoglobulinas en los linfocitos B malignos define la agresividad y el pronóstico del padecimiento en individuos con leucemia linfocítica crónica.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

The mutational status of immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia patients: Significance and prognosis

Abstract Chronic lymphocytic leukaemia is a malignant disease characterised by proliferation and accumulation of mature B lymphocytes in bone marrow, blood, lymph nodes, and spleen. As part of its process of differentiation, immunoglobulin molecules of B cells, in addition to the characteristic rearrangements in their heavy and light chains, present a set of somatic mutations that greatly increase their diversity. The presence or absence of somatic mutations in the

* Autor para correspondencia. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. IMSS, Sierra Mojada 800. Col. Independencia, CP: 44340 Guadalajara, Jalisco, México, Teléfono: +33-3668 3000. Ext. 31931. Celular: 3333407861.

Correo electrónico: pbarros.gdl@yahoo.com.mx (P. Barros-Núñez).

variable regions of the immunoglobulin gene in the malignant B-cells defines the aggressiveness and prognosis of the disease in individuals with chronic lymphocytic leukaemia.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un padecimiento causado por la acumulación progresiva de células B monoclonales, relativamente inmaduras e inmunológicamente incompetentes, en médula ósea, sangre, ganglios linfáticos y bazo¹. Estas células B presentan un inmunofenotipo caracterizado por una alta expresión de CD20, CD22, CD43, CD19, CD23 CD79a, IgM/IgD y una ligera expresión de FMC7 y CD79b²⁻⁴. El desarrollo y la gravedad del padecimiento suelen ser muy variables, desde pacientes en los que la enfermedad progresa muy rápidamente hasta aquellos con enfermedad indolente que no requieren terapia⁵.

Actualmente se describe la LLC como un espectro de formas clínico-biológicas. Análisis de las cadenas de inmunoglobulinas (Ig) en linfocitos B indican que el 60-65% de las LLC muestran evidencia de hipermutación somática en las regiones variables de sus cadenas pesadas (IGHV), lo que puede modificar su afinidad a los antígenos; el 35-40% de las LLC carecen de mutaciones somáticas en las regiones IGHV⁶. El análisis del segmento génico que codifica para las regiones IGHV ha ayudado a comprender algunos aspectos de la enfermedad¹. Los pacientes que no presentan mutaciones en IGHV muestran una enfermedad más agresiva con supervivencia más corta que aquellos pacientes que presentan tales mutaciones⁷.

Reordenamientos en las secuencias génicas e hipermutación somática de las inmunoglobulinas

Los exones de los genes de la región variable de las Ig se generan a través de un reordenamiento de secuencias que originalmente se encuentran separadas en la cadena de ADN original⁸. Las proteínas RAG1 y RAG2 son indispensables en el proceso de reordenamiento de los segmentos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J) («recombinación VDJ») para formar la cadena pesada de la Ig (IgH)⁹.

El reordenamiento de las secuencias génicas de la IgH comienza en los linfocitos pro-B por acción de la enzima deoxinucleotil transferasa terminal (TdT) y los productos proteicos de los genes activadores de recombinación 1 y 2 (RAG1 y RAG2), con las que se inicia el reordenamiento inicial de los segmentos D y J de la IgH⁹. Posteriormente, en el estado de linfocitos pre-B I ocurre la unión de uno de los segmentos V al rearreglo inicial DJ, generándose el rearreglo final VDJ^{10,11} (fig. 1). Si el reordenamiento no da lugar a una IgH funcional, se iniciará el reordenamiento del segundo alelo de la IgH⁷.

Posteriormente, y ya en los centros germinales, la célula B *naïve* (virgen) pasa por un proceso de hipermutación

somática, que genera una enorme diversificación de Ig (fig. 2). Este proceso se inicia con la enzima denominada «desaminasa inducida por activación» (AID) que cataliza la desaminación selectiva de residuos de desoxicitidina en el ADN, transformándolos en residuos de uracilo. Los procesos destinados a la reparación de las modificaciones o lesiones U:G provocadas por la AID dan lugar a una variedad de sustituciones de bases en el ADN de las regiones IGHV, lo que constituye el llamado proceso de hipermutación somática. Así, la replicación del ADN provoca mutaciones de transición en los pares C:G, mientras que la enzima de escisión de uracilo (UNG) y la ADN glicosilasa crean sitios abásicos que pueden producir transversiones. Así mismo, el reconocimiento de los errores de apareamiento U:G por las proteínas MSH2/MSH6 desencadena un proceso de reparación mutagénico en el que la polimerasa η desempeña un papel importante y conduce a mutaciones en los pares A:T. En resumen, la desaminación del ADN provocada por la enzima AID permite la conversión de las secuencias variables de las Ig, el cambio de clase de isotipo y algunas translocaciones oncogénicas en tumores de células B¹² (fig. 2).

Estado mutacional de las regiones variables de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina

Como neoplasia maligna de células B, la LLC puede evolucionar a partir de células B en estado pregerminal o posgerminal. Esto divide las LLC en 2 subconjuntos: 1) leucemias cuyas células B han pasado con éxito a través del centro germinal y han completado los rearreglos de la cadena original y los procesos de hipermutación somática de la Ig¹³⁻¹⁵. Los pacientes que presentan linfocitos B con regiones IGHV mutadas tienen una mayor frecuencia de deleciones 13q14 (65% vs. 48% $p=0.004$)¹⁶, y 2) leucemias que se originan a partir de linfocitos B que no han completado los reordenamientos de línea germinal o el proceso de hipermutación somática, en las que el evento mutacional se habría iniciado en linfocitos tipo pro-B o en células B *naïve*¹³⁻¹⁵. Este tipo de células tienen, con mayor frecuencia, aberraciones genómicas de mal pronóstico como la deleción 17p13 (10% vs. 3%, $p=0.03$) o la deleción 11q23 (27% vs. 4%, $p<0.001$)¹⁶. Para analizar la variación de las regiones IGHV se considera que las secuencias que tienen menos de 2% de homología con respecto al ADN de línea germinal ya han pasado por el proceso de hipermutación somática¹⁷. Se conoce que la actividad transcripcional de las regiones IGHV está regulada por proteínas específicas, como: PTEN, FOS, TNF, IFGR2, etc.¹⁸. La supervivencia media de pacientes con LLC, cuyos linfocitos no muestran hipermutación somática, es de 95 meses en comparación con 293 meses en pacientes con LLC cuyos linfocitos sufrieron el proceso mutacional ($p<0.001$)^{7,19}. Esta

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3988593>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3988593>

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