



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica



Silvia Jiménez-Morales^{a,*}, Alfredo Hidalgo-Miranda^a y Julián Ramírez-Bello^b

^a Laboratorio de Genómica del Cáncer, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

^b Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

Recibido el 8 de marzo de 2016; aceptado el 7 de julio de 2016

Disponible en Internet el 27 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Leucemia aguda
linfoblástica;
Genómica;
Biomarcadores;
Alelos de riesgo;
Farmacogenómica

Resumen En paralelo al proyecto de la secuenciación del genoma humano, se han desarrollado varias plataformas tecnológicas que están permitiendo ganar conocimiento sobre la estructura del genoma de las entidades humanas, así como evaluar su utilidad en el abordaje clínico del paciente. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el cáncer infantil más común, las herramientas genómicas prometen ser útiles para detectar a los pacientes con alto riesgo de recaída, ya sea al diagnóstico o durante el tratamiento (enfermedad mínima residual), además de que permiten identificar los casos en riesgo de presentar reacciones adversas a los tratamientos antineoplásicos y ofrecer una medicina personalizada con esquemas terapéuticos diseñados a la medida del paciente. Un ejemplo claro de esto último es la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen de la tiopurina metil transferasa (TPMT), donde la presencia de dos alelos nulos (homocigotos o heterocigotos compuestos) indica la necesidad de reducir la dosis de la mercaptopurina hasta en un 90% para evitar efectos tóxicos que pueden conducir a la muerte del paciente.

En esta revisión se proporciona una visión global de la genómica de la LLA, describiendo algunas estrategias que contribuyen a la identificación de biomarcadores con potencial utilidad en la práctica clínica.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sjimenez@inmegen.gob.mx (S. Jiménez-Morales).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia;
Genomics;
Biomarkers;
Risk alleles;
Expression profiles

Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective

Abstract In parallel to the human genome sequencing project, several technological platforms have been developed that let us gain insight into the genome structure of human entities, as well as evaluate their usefulness in the clinical approach of the patient. Thus, in acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most common pediatric malignancy, genomic tools promise to be useful to detect patients at high risk of relapse, either at diagnosis or during treatment (minimal residual disease), and they also increase the possibility to identify cases at risk of adverse reactions to chemotherapy. Therefore, the physician could offer patient-tailored therapeutic schemes. A clear example of the useful genomic tools is the identification of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the thiopurine methyl transferase (TPMT) gene, where the presence of two null alleles (homozygous or compound heterozygous) indicates the need to reduce the dose of mercaptopurine by up to 90% to avoid toxic effects which could lead to the death of the patient.

In this review, we provide an overview of the genomic perspective of ALL, describing some strategies that contribute to the identification of biomarkers with potential clinical application. © 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. 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/>).

1. Introducción

En México, el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y alta tasa de mortalidad^{1,2}. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹⁻³. Últimamente se han logrado grandes avances en el tratamiento de la LLA, alcanzándose una tasa de curación de hasta el 90%, a diferencia del 10% que se lograba hace 50 años⁴⁻⁶. Por un lado, este éxito se debe al desarrollo científico y tecnológico que ha permitido el mejoramiento de los antibióticos y el establecimiento del diagnóstico oportuno, la detección temprana de clonas malignas para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída, el descubrimiento de agentes antileucémicos más eficientes y el diseño de esquemas terapéuticos más específicos y con reducidos efectos negativos colaterales. Por otro lado, el mayor conocimiento de la biología de la LLA constituye una base fundamental para que en la actualidad se alcancen altas tasas de remisión de los pacientes⁵⁻⁷. A la fecha, el tratamiento de la LLA se establece con base en el riesgo de recaída que tienen los pacientes, el cual se determina principalmente por la edad y el conteo sanguíneo leucocitario (CSL) al diagnóstico, infiltración a otros órganos, inmunofenotipo y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares. Así, en comparación con los casos de bajo riesgo o estándar, los pacientes con alto riesgo de recaída son tratados con protocolos más agresivos o terapias innovadoras para alcanzar una mayor tasa de curación⁴⁻⁷.

En paralelo al proyecto de la secuenciación del genoma humano, cuyo primer borrador fue publicado en abril de 2001^{8,9}, se han desarrollado varias plataformas tecnológicas que están permitiendo ampliar el conocimiento que se tenía acerca de la estructura del genoma de la LLA, el

transcriptoma de los genes codificantes y no codificantes (miRnoma) y del proteoma de un tejido en un tiempo y momento específico, así como sobre los genes que se relacionan con el metabolismo de los fármacos y la respuesta terapéutica (farmacogenómica). Las herramientas genómicas prometen ser útiles para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída al diagnóstico y durante el tratamiento (enfermedad mínima residual) y ofrecer una medicina con esquemas terapéuticos diseñados a la medida del paciente.

En esta revisión se ofrece un panorama global de la genómica de la LLA y se mencionan algunos biomarcadores con potencial aplicación en la práctica clínica.

2. Diagnóstico clínico de la LLA

La LLA representa un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea (MO) y en la sangre e infiltración de estos a otros tejidos. Los síntomas más comunes incluyen fiebre (causada por la leucemia o por infecciones graves secundarias a la presencia de neutropenia), fatiga, anemia, hemorragias, dolor óseo o articular, petequias y esquistosis^{10,11}. En cuadros clínicos más graves se observa disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, infiltración al mediastino y al testículo^{7,10,11}.

El diagnóstico diferencial de la LLA se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica (negativas a mieloperoxidasas, Sudán negro B, alfa-naftil acetato esterasa) y al inmunofenotipo de las células leucémicas. Hasta hace algunos años, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificaba a la LLA con base en la morfología de las células leucémicas (subtipo L1, L2 y L3); sin embargo, la clasificación actual se basa en el inmunofenotipo¹¹⁻¹³. La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5577002>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5577002>

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