

DOI: 10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.789-798

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1323>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 789-798



Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda

Molecular and cellular markers in acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Marcadores moleculares e celulares na leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Byron Israel González Albarracín¹; Tanya Janneth Sánchez Salvatierra²; María Belén Echeverría Sánchez³; Lucía Estefanía Sánchez Masaquiza⁴

RECIBIDO: 10/12/2023 **ACEPTADO:** 15/01/2024 **PUBLICADO:** 04/04/2024

1. Médico; Medico General en Funciones Hospitalarias en el Hospital del IESS Quito Sur; Quito, Ecuador; bygonz9@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0004-7631-1056>
2. Médico; Médico General en Funciones Hospitalarias en el Hospital IESS Quito Sur; Quito, Ecuador; sanchez.tanya89@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-2361-3796>
3. Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional Mención en Salud Ocupacional; Médica Cirujana; Médico Residente en Nova Clínica Moderna Ibarra; Ibarra, Ecuador; belenecheverriasanchez@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-2206-7410>
4. Médica; Médico General en Funciones Hospitalarias en el Hospital General Docente Ambato; Ambato, Ecuador; slucy_p@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0008-5318-6677>

CORRESPONDENCIA

Byron Israel González Albarracín
bygonz9@gmail.com

Quito, Ecuador

RESUMEN

Los marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) son clave para entender, diagnosticar y tratar esta enfermedad. Permiten identificar subgrupos de pacientes con diferentes perfiles biológicos, lo que mejora la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento. La presente investigación se realizó bajo una metodología de revisión bibliográfica sobre marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se llevó a cabo mediante una exhaustiva búsqueda de artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. La detección de fusiones génicas y mutaciones específicas ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas, como imatinib para la fusión BCR-ABL, mejorando los resultados clínicos. Sin embargo, persisten desafíos en la traducción clínica de estos avances, como la complejidad genética y la resistencia a la terapia. Se necesita investigación continua para identificar marcadores más precisos y desarrollar terapias más efectivas y personalizadas, con el objetivo de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes con LLA.

Palabras clave: Leucemia, Marcadores, Celulares, Genética, Aguda.

ABSTRACT

Molecular and cellular markers in acute lymphoblastic leukemia (ALL) are key to understanding, diagnosing and treating this disease. They allow the identification of subgroups of patients with different biological profiles, which improves risk stratification and treatment personalization. The present research was conducted under a literature review methodology on molecular and cellular markers in acute lymphoblastic leukemia (ALL) was carried out through an exhaustive search of scientific articles in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science. The detection of gene fusions and specific mutations has led to the development of targeted therapies, such as imatinib for the BCR-ABL fusion, improving clinical outcomes. However, challenges remain in the clinical translation of these advances, such as genetic complexity and resistance to therapy. Continued research is needed to identify more precise markers and develop more effective and personalized therapies, with the goal of improving outcomes and quality of life for patients with ALL.

Keywords: Leukemia, Markers, Cellular, Genetics, Acute.

RESUMO

Los marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) son clave para comprender, diagnosticar y tratar esta enfermedad. Permiten identificar subgrupos de pacientes con diferentes perfiles biológicos, lo que mejora la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento. La presente investigación se realizó bajo una metodología de revisión bibliográfica sobre marcadores moleculares y celulares en leucemia linfoblástica aguda (LLA) se llevó a cabo mediante una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. La detección de fusiones génicas y mutaciones específicas ha conducido al desarrollo de terapias dirigidas, como el imatinib para la fusión BCR-ABL, mejorando los resultados clínicos. Sin embargo, siguen existiendo retos en la traslación clínica de estos avances, como la complejidad genética y la resistencia a la terapia. Es necesario seguir investigando para identificar marcadores más precisos y desarrollar terapias más eficaces y personalizadas, con el objetivo de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes con LLA.

Palavras-chave: Leucemia, Marcadores, Celular, Genética, Aguda.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación maligna y una proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares. El 80% de leucemias ocurre en niños, siendo la LLA la neoplasia más común en pacientes pediátricos, mientras que en la edad adulta la LLA es la segunda leucemia aguda más común y representa una enfermedad devastadora. Las tasas generales de curación para la LLA infantil han mejorado a lo largo de los años y las tasas de supervivencia actuales varían entre el 75% y el 85% en los pacientes tratados en países de altos ingresos. Por el contrario, en los países de bajos ingresos, las posibilidades de curación son menores (1).

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa alrededor de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños, afectando más a los niños que a las niñas, especialmente durante la adolescencia. En adultos, la enfermedad es más frecuente entre los 20 y 40 años, aunque puede presentarse ocasionalmente en edades avanzadas. El diagnóstico inicial se basa en signos clínicos como fiebre, cansancio, anemia, sangrado, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia, entre otros (2).

El diagnóstico de las leucemias hasta los años 70, del pasado siglo, se basaba únicamente en el examen histológico y citológico de la médula ósea. En los años 90 surgieron evidencias de que la presencia de determinadas anomalías cromosómicas y moleculares se asocia a tipos específicos de leucemias cuando se introdujeron paulatinamente las técnicas inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares. Primeramente, en 1985 el grupo FAB emitió nuevas propuestas para la clasificación de las leucemias mieloides agudas (LMA). Más adelante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un nuevo sistema de clasificación que incorpora la información citogenética y molecular; de la cual se han emitido

versiones cada vez más actualizadas con nuevos marcadores moleculares y citogenéticos (3).

Durante mucho tiempo su clasificación estuvo basada en las características morfológicas de los linfoblastos, resultado del estudio del medulograma; posteriormente siendo este superado por el inmunofenotipo celular que permitió analizar la expresión de diversas inmunoglobulinas citoplasmáticas y marcadores de la superficie, que dividen a la LLA de acuerdo a su estirpe celular y sus diferentes estados de maduración. En la actualidad sin embargo se ha vuelto cada vez más importante el componente genético de la enfermedad, debido a que la mayoría de los pacientes presentan algún grado de alteración a este nivel, ya sea esta de carácter numérico o estructural (4).

Metodología

La presente investigación se realizó bajo una metodología de revisión bibliográfica sobre marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se llevó a cabo mediante una exhaustiva búsqueda de artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos de búsqueda específicos relacionados con marcadores moleculares y celulares en LLA. Una vez recopilados los artículos relevantes, se procedió a una selección basada en criterios predefinidos, incluida la calidad del estudio, el tipo de marcadores analizados y su relevancia clínica. Posteriormente, se realizó una revisión crítica de la información obtenida, extrayendo datos sobre los diferentes marcadores moleculares y celulares implicados en la patogénesis, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la LLA. La información recopilada se sintetizó para identificar tendencias, discrepancias y áreas de investigación futura en este campo, contribuyendo así al avance del conocimiento sobre la enfermedad y sus posibles aplicaciones clínicas.

Resultados

Clasificación

Las LA se clasifican inmunofenotípicamente en: leucemias linfoides agudas LLA, leucemias mieloides agudas (LMA), leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA). De acuerdo a la OMS las leucemias linfoblásticas contienen 3 tipos de diagnóstico de la enfermedad 1) leucemia/linfoma linfoblástico B; 2) leucemia linfoblástica aguda B con anormalidades citogenéticas; 3) leucemia/linfoma linfoblástico T el cual se presenta con una menor frecuencia con relación a los otros dos (5).

- **LLA-Pro-B o BI:** Expresa marcadores inmaduros como CD34, CD38 y TdT, excepto CD10 es negativo.
- **LLA común o BII:** Es la LLA más frecuente, independiente de la edad, expresa, CD10 en ausencia de cadena pesada μ (cadena pesada μ citoplasmática) y de cadena ligeras.
- **LLA-Pre-B o BIII:** Expresa μ en ausencia de cadenas ligeras.
- **LLA madura o BIV:** Expresa CD20+ TdT- CD10+ CD34- Kappa+ o λ +, aunque hoy en día esta patología, ya no es incluida como leucemia aguda.
- **Leucemia Linfoblástica aguda T (LLA-T):** La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) resulta de la acumulación de daño genético durante el desarrollo de las células T en el timo, lo que conduce a una diferenciación y proliferación anormales de células progenitoras inmaduras. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica esta enfermedad como una enfermedad separada de la leucemia/linfoma de células T del adulto, siendo una neoplasia maligna de células T maduras causada por virus linfotrópicos de células T humanos tipo (6).

Factores de riesgo

- Radiación ambiental, exposición al benceno.
- Técnicos en radiología del estilo de vida expuestos a derivados del benceno.
- Factores genéticos: síndrome de Down, síndrome de Bloom, enfermedad de Klinefelter, enfermedad de Bruton, sistema microvascular atáxico, anemia de Fanconi, etc (7).

Síntomas

La presentación clínica puede ser inespecífica, con una mezcla de síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudoración) y otros síntomas asociados con la medula Ósea insuficiente, como anemia, (síndrome anémico), trombocitopenia (sangrado de las mucosas) y recuento de neutrófilos reducidos como la infección. La presencia en los sitios extramedulares es frecuente y puede originar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en 20 % de los casos. La infiltración a nivel del sistema nervioso central ocurre en 5 % a 8 % de los pacientes en el momento del diagnóstico, presentándose más comúnmente como cambios en los nervios craneales y meningitis. Los síntomas en pacientes con LLA pueden durar días o incluso meses. Todo el mundo puede desarrollar leucemia en diferentes etapas de la vida. En general, no existe un orden cronológico de signos, síntomas y aparición de la enfermedad (7).

Diagnóstico

El diagnóstico de la LLA se basa principalmente en la identificación, a partir de un aspirado medular, de blastos leucémicos presentes en la médula ósea. Aunque el diagnóstico incluye también un examen físico completo, análisis bioquímico de sangre y orina, así como otras pruebas clínicas (radiografías, ecografías, técnicas de resonancia magnética) es fundamental el análisis del aspirado de médula ósea y de una muestra de sangre periférica para realizar el

diagnóstico biológico. Además, con el fin de evaluar la presencia de células leucémicas y el grado de afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) en el momento del diagnóstico, se incluye una punción lumbar (8).

La caracterización biológica implica en primer lugar la cuantificación, mediante técnicas de microscopía óptica y citometría de flujo, del número de blastos presentes en las muestras obtenidas, así como la caracterización de los rasgos citológicos de éstos: el tamaño celular, los nucleolos, la morfología nuclear o el estado de la cromatina. Por otra parte, la expresión de ciertos marcadores de membrana permite identificar el grado de diferenciación de las células leucémicas: pro-B, B común, pre-B y B maduras. Finalmente, el análisis genético conduce a la identificación de alteraciones genéticas, muchas de ellas asociadas al pronóstico de la enfermedad, como ocurre con el reordenamiento del gen MLL, asociado a un mal pronóstico, mientras que la translocación t(p13;q22) se asocia con un elevado porcentaje de supervivencia (8).

Diferentes estudios demuestran que el antígeno CD66c se muestra en un porcentaje de frecuencia considerable dentro de los marcadores expresados para el diagnóstico en la LLA-B, algunos realizan comparaciones entre marcadores mieloides como CD13, CD33, CD15, CD65, entre otros y su relación con la aparición de diversas aberraciones cromosómicas (9).

Los estudios de expresión génica de la LLA, además de los análisis de alteraciones en el número de copias en el DNA, han enfatizado la gran heterogeneidad de la enfermedad y han permitido establecer el diagnóstico diferencial e identificar nuevos subtipos de leucemia. Existe un grupo de pacientes BCR-ABL negativos (15%) que tienen un perfil de expresión génica similar al que se observa en los portadores de este transcrito quimérico. Este subgrupo tiene un rango de alteraciones genéticas y estructurales de genes que activan el desarrollo linfocitario,

receptores de citocinas y rutas de señalización ~ de cinasas. Más del 50% de los casos llevan rearrreglos en CRLF1, de los cuales cerca de la mitad tienen mutaciones en JAK. Datos recientes revelan la presencia de más de 10 subtipos de LLA pre-B clasificados como hiperdiploides, hipodiploides, TEL-AML1 positivos, TCF3-PBX1 positivos, BCR-ABL positivos, similar a BCR-ABL, rearrreglos en MLL, con rearrreglos en MYC, con y sin rearrreglos en CRLF2, desregulación de ERG y con alteraciones en PAX5, mismos que difieren en su distribución entre grupos de edad. De la misma forma, en la LLA de cél-T se han identificado 9 subtipos moleculares de la enfermedad, incluyendo pre-T temprana (12%), con desregulación en TLX3 (20%), TAL1 (15-18%), LMO2 (10%), TLX1 (7%), positivos a la translocaciones t(10;11) (10%), MLL-ENL (2-3%), NUP214-ABL1 (6%) y t(7;9) (<1%). Cabe recalcar que en un análisis de perfiles de expresión en niños con recaída temprana y tardía, se reportó que la sobreexpresión de FOXM1, exonucleasa NEF-sp, BIRC5, NCAPH, GTSE1, CENPM, KIAA0101, C10orf56, UB1B, UBE2V1, POLQ y TMEM97 son indicadores de recaída, mientras que PAICS, TYMS, IMPA2, CAD, ATIC y GART, correlacionan con recaída tardía (10).

Inmunofenotipo por citometría de flujo

Esta técnica permite estudiar de manera indirecta expresiones antigénicas de importancia, así mismo, las combinaciones usadas en los paneles de anticuerpos permiten establecer vías madurativas normales y, por lo tanto, ayuda a diferenciarlas de las anómalas encontradas en alteraciones displásicas (maduraciones asincrónicas, distribuciones de los diversos estadios madurativos no adecuadas, sobreexpresiones, infraexpresiones, ausencia parcial, pérdida antigénica, etc.) y procesos leucémicos. Además de todo ello la citometría de flujo, para el descarte de LA, brinda valores relativos de la población aberrante y de las demás poblaciones, no obstante, cabe resaltar que durante el proceso se tiende a



perder cierta cantidad de población por los lavados, en tal sentido, es necesario revisar la morfología para definir el porcentaje de blastos de manera más exacta. Las células pro-B expresan en primera instancia CD22 y CD45 débilmente, así mismo, se expresa marcadores de inmadurez como el CD34, nuTdT y expresión intensa de CD38; es importante resaltar que el CD19 aún no se expresa en este estadio. Con la expresión de PAX5 (marcador estudiado por inmunohistoquímica), estas células comprometen su linaje a línea B en estadio Pre B I (B común), estadio en el cual, se observa positividad para CD19, CD10, cyCD79a y se conserva la expresión de CD38, CD34 y nuTdT.

Bases moleculares de la enfermedad

El gen CEACAM6 se localiza en el locus 19q13.2, exón 6, y codifica para una proteína que pertenece a la familia del ACE cuyos miembros son glicoproteínas de superficie celular ancladas con glicosilfosfatidilinositol. El marcador CD66c es una molécula de adhesión celular relacionada con el ACE 6 (antígeno de reacción cruzada no específico) o antígeno de reacción cruzada normal. Este antígeno es identificado como una proteína de 8 a 100 kDa, que se expresa en sangre periférica en la superficie de los granulocitos, pero no en linfocitos, monocitos, plaquetas ni en células rojas; en médula ósea normal solamente lo expresan las células mieloides. La determinación del anticuerpo dirigido contra CD66c es apropiado para ser utilizado en citometría de flujo e inmunotransferencia (9).

Varios reportes han relacionado el ACE 6 (CEACAM6; CD66c) como uno de los marcadores potenciales para la LLA-B; adicionalmente se ha demostrado que se expresa aberrantemente en una proporción considerable de casos de LLA-B pediátrica y más frecuentemente que otros antígenos mieloides incluidos CD13, CD15, CD33 y CD65 en esta enfermedad. La coexpresión con que se relaciona con la frecuencia del cromosoma Filadelfia o t(9;22) en LLA es del

5% en niños y aproximadamente del 30% en adultos. En los primeros, la presencia de este cromosoma se asocia con número elevado de leucocitos, mayor edad, blastosis periférica y afectación del sistema nervioso central. En adultos, se asocia además con morfología L2, CD10+ y con la presencia de marcadores mieloides (CD13, CD66). La determinación de CD66c se realiza por anticuerpos purificados y es de gran utilidad en la determinación de procesos que activen o incrementen la frecuencia, tasa o extensión de la migración celular (9).

Posteriormente, se expresará IgM citoplasmática, antígeno que evidencia la llegada al estadio madurativo Pre B-II (Pre-B), en el cual, también se observará aumento de intensidad de CD45, expresión de CD20 y disminución antigénica de CD34 y nuTdT. Luego, las células B inmaduras/transicionales mostrarán una expresión completa de IgM en la superficie celular (smlgM), así mismo, en estas etapas de la maduración aún se expresa débilmente CD10 y continúan expresando fuertemente CD38 y CD81, además la expresión de smlgM es más intensa con respecto a la smlgD. Posteriormente, luego de un proceso de selección negativa, las células B sobrevivientes pasarán a formar parte de los linfocitos B naive maduros, los cuales pierden CD38 y CD10, además muestran una expresión débil parcial de CD5; estos abandonan la MO y salen hacia la SP para luego migrar a los órganos linfoides secundarios y continuar con el proceso de diferenciación y especialización.

Tabla 1. Alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes con LLA

Gen	Tipo de alteración
c-MYC	Traslocación
ETV6-RUNX1	Fusión de genes
TCF3-PBX1	Fusión de genes
BCR-ABL1	Fusión de genes
MLL	Traslocación
p16	Delección

Fuente: Comoto-Santacruz & Estela Huerta-Núñez (11)

Precisar una causa única es sumamente difícil, únicamente 5% de los casos están asociados con síndromes genéticos como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, síndrome de rotura de Nijmegen o a causas como exposición a radiación ionizante o fármacos quimioterapéuticos, también existe evidencia acerca del alto peso al nacer como factor de riesgo para el desarrollo de LLA en niños (11).

Las alteraciones genéticas específicas incluyen aneuploidías, rearrreglos cromosómicos que desregulan la expresión génica o resultan en proteínas quiméricas; deleciones y ganancias de ADN (ácido desoxirribonucleico) o mutaciones en la secuencia del ADN. Estas alteraciones no permanecen estáticas a lo largo del curso de la enfermedad. Se sabe que en promedio el genoma de pacientes pediátricos con LLA poseen de 10 a 20 mutaciones que codifican para alguna proteína anómala al momento del diagnóstico y al momento de presentar recaída poseen hasta el doble de mutaciones (11).

Hay por lo menos dos tipos de translocaciones funcionales. La primera reubica oncogenes en regiones reguladoras de genes transcritos de forma activa causando alteraciones en la expresión de una proteína intacta, por ejemplo, la translocación que pone a C-MYC bajo control de los promotores de la cadena ligera (IGK) y pesada (IGL) de inmunoglobulina en linfoma y leucemia de Burkitt. El segundo tipo de translocación yuxtapone dos genes que, como resultado, codifican para una proteína quimérica que posee funciones distintas a las de las proteínas originales. Un ejemplo de esto es la fusión ETV6-RUNX1, donde se encuentran fusionados dos factores de transcripción hematopoyéticos; esta mutación se observa en $\frac{1}{4}$ de los pacientes pediátricos con LLA. Otra fusión importante incluye a TCF3-PBX1, que resulta en la formación del cromosoma Filadelfia. Este cromosoma codifica para el producto BCR-ABL1, una tirosinasa. Se han descrito más de 70 trans-

locaciones que tienen como blanco el gen MLL, lo cual origina proteínas quiméricas que median una autorrenovación aberrante de progenitores hematopoyéticos. Las translocaciones de MLL son particularmente comunes en LLA desarrollada antes del año de edad (11).

Aunque las translocaciones cromosómicas son los marcadores de la LLA, las herramientas genómicas han revelado que otras alteraciones altamente recurrentes están involucradas en su patogénesis, evolución, gravedad y respuesta al tratamiento. La naturaleza de las mutaciones incluye cambios de una sola base, deleciones/inserciones (indel), duplicaciones y variaciones en el número de copias (CNVs). Los genes más afectados son los que participan en la diferenciación de linfocitos (PAX5, IZKF1, EBF1 y LMO2), supresores de tumor y reguladores del ciclo celular (DKN2A/CDKN2B, PTEN y RB1), reguladores de la transcripción y coactivadores (TBL1XR1, ETV6 y ERG), entre otros. Asimismo, se ha reportado que existen diferencias en la frecuencia de estas alteraciones entre casos portadores de translocaciones específicas; por ejemplo, en la LLA BCR-ABL y TEL-AML1 positivas, hay más alteraciones adicionales que en las LLA con rearrreglos en MLL. Mientras tanto, en la LLA hipodiploide frecuentemente se detectan mutaciones en IKAROs, IKZF2 y en genes involucrados de la ruta de señalización ~ de RAS. El subtipo de LLA sin anomalías citogenéticas se caracteriza por mutaciones en los factores de transcripción ETS (12).

Tabla 1. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico

Citogenética	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños	Pronóstico
Hiperdiploidia		B	7%	25%	Favorable
Hipodiploidia/ Cariotipo complejo		B	2%	1%	Desfavorable
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	B (muy raramente T)	25%	3%	Desfavorable
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B común, pre-B y muy raramente pro-B	2%	22%	Favorable
t(v;11q23),ej: t(4;11)(q21;q23) t(11;19)(q23;p13.3)	MLL	Pro-B	10%	8%	Desfavorable
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	Pre-B	3%	5%	Favorable
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%	Desfavorable
t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	C-MYC	T	4%	2%	Desfavorable
t(1;14)(p32;q11)	TAL1	T	12%	7%	Desfavorable
t(10.14)(q24;q11)	HOX11	T	8%	1%	Desfavorable
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	T	1%	3%	Desfavorable

Fuente: Cortez Rodriguez (12)

El estudio de las alteraciones genéticas es importante, se presentan en 75% de LLA y muchas son marcadores pronósticos de la enfermedad, los cuales serán útiles para la terapia. A continuación, en las tablas 4 y 5 se muestran las principales alteraciones citogenéticas y/o moleculares encontradas en ambos linajes (B y T). Del mismo modo, existen diversas características fenotípicas que en conjunto se correlacionan con una alteración genética específica (12).

Pronóstico

Los análisis moleculares de los pacientes con LLA de alto riesgo han permitido comprender las vías de señalización celular implicadas en la desregulación de la proliferación y supervivencia celular y por tanto la resistencia a la terapia convencional que

puede estar asociada. La identificación de biomarcadores moleculares relevantes y terapias dirigidas, incluyen los retos en futuros ensayos clínicos. Para las leucemias agudas pediátricas, los determinantes moleculares de riesgo aún no se han definido por completo, y las terapias diana permanecen en las primeras etapas de descubrimiento.

La determinación de biomarcadores asociados con el pronóstico y tratamiento de LLA en la última década ha sido amplia como es el caso de la aplicación de inhibidores de cinasas del gen BCR/ABL empleado como blanco molecular en pacientes que expresan el cromosoma Philadelphia (Ph+LLA); este se manifiesta con una prevalencia del 5% en niños y 30% en adultos. Así mismo se ha descrito el promotor de señalización de supervivencia y proliferación celular ErbB y

la isoforma ErbB2 que se expresa en linfoblastos de células B y su estado fosforilado está sobre expresado en pacientes Ph+LLA; que en presencia de los inhibidores canertinib y lapatinib promueve la señalización apoptótica (13).

El desarrollo de LLA al igual que otras neoplasias malignas hematológicas también ha demostrado su asociación con la expresión aberrante de moléculas activadoras de la vía de JAK-STAT, incluyendo mutaciones de JAK1 y JAK2, estas efectoras de la regulación intracelular de los procesos de proliferación y supervivencia. Se ha descrito la asociación entre estas mutaciones en JAK y la sobreexpresión de CRLF2 en pacientes con leucemia refractaria; aquí se han obtenido resultados favorables tras el suministro de un inhibidor de JAK. Las alteraciones en las vías de señalización PI3K-AKT y Ras-MAPK en neoplasias hematológicas han sido también evaluadas en diferentes poblaciones; de allí su papel determinante en las terapias dirigidas. La diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) implicada en el control del inicio de la transcripción y la inhibición de complejos TOR se ha mostrado eficaz en el tratamiento de LLA en población pediátrica (13).

Imatinib para la fusión BCR-ABL como terapia para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa un avance significativo en el tratamiento de esta enfermedad. Imatinib, originalmente desarrollado para la leucemia mieloide crónica (LMC), se dirige a la proteína de fusión BCR-ABL, que también está presente en un subconjunto de pacientes con LLA. Al inhibir la actividad de esta proteína aberrante, imatinib interrumpe las vías de señalización que promueven la proliferación y supervivencia de las células leucémicas, lo que conduce a una eficacia terapéutica. Estudios clínicos han mostrado resultados prometedores, especialmente en pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), donde la fusión BCR-ABL es prevalente. Imatinib, a menudo utilizado en combinación con quimioterapia, ha me-

orado las tasas de supervivencia general y los resultados en estos pacientes. Sin embargo, la resistencia a imatinib puede ocurrir debido a varios mecanismos, destacando la necesidad de investigación continua para desarrollar terapias adicionales y superar los mecanismos de resistencia en la LLA (14).

Conclusión

Los marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituyen una ventana hacia la heterogeneidad biológica de la enfermedad. La identificación de subgrupos de pacientes con perfiles moleculares distintivos ha permitido una estratificación más precisa del riesgo y una personalización de los tratamientos, lo que mejora significativamente las tasas de supervivencia y reduce la toxicidad asociada con la terapia.

La detección de fusiones génicas como BCR-ABL, ETV6-RUNX1, MLL rearrangements, entre otras, no solo proporciona información diagnóstica, sino que también influye en las decisiones terapéuticas. La introducción de agentes dirigidos específicamente a estas fusiones, como imatinib para BCR-ABL, ha revolucionado el tratamiento y mejorado los resultados en pacientes con LLA que las portan. Además, la identificación de mutaciones genéticas recurrentes, como aquellas en genes que regulan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, ha llevado al desarrollo de nuevas terapias dirigidas y ha abierto nuevas puertas para la terapia génica y la inmunoterapia.

Sin embargo, los desafíos persisten en la traducción clínica de estos avances. La complejidad genética y epigenética de la LLA implica que muchos de estos marcadores puedan tener un impacto diverso en diferentes contextos clínicos y poblaciones de pacientes. Además, la interacción entre los diferentes marcadores moleculares y celulares, así como su respuesta a los tratamientos, sigue siendo objeto de intensa investigación.

Bibliografía

Guerrero Rojas RA. Caracterización del potencial oncolítico del aislamiento rotaviral Wt1-5 en cultivos primarios de leucemia linfoblástica aguda de precursores B. Universidad Nacional de Colombia; 2018.

Julia Ximena MB. Caracterización biológicas-moleculares de CD66C importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda [Internet]. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA; 2023. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/23685a48-a427-4725-bfb2-8e17e250c9fb/content>

Alonso CAD, Vigil AMA, Miranda LLH, Martínez LF, Santana HG. Papel de la biología molecular en el diagnóstico preciso de las leucemias. 2023.

Cabrera AG, Soto DA, López MC, Pico JR, Ayora MP, Custodio LE. Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfocítica aguda: Un estudio de centro único. *Oncol.* 2021;31(2):141–54.

Lozano Camelo OC. Estudio piloto para la determinación de la expresión de ID1, ID3 e IGJ en Leucemia Linfoblástica Aguda B a partir de muestras de médula ósea [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/79413/1018417049.2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Juárez Ynoñan JDD. Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019. UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO; 2024.

Zuniga Jara AJ. Características, inmunofenotípicas y su relación con marcadores de mal pronóstico de las leucemias, linfoblásticas agudas, diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el periodo 2011-2020 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2023. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/21588/Zuniga_ja.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Martínez Fernández de Sevilla L. Leucemia linfoblástica aguda: infiltración en el sistema nervioso central y papel de BMP4. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2020.

Cruz Rubio S, Lancheros A, Márquez Benítez Y, Mosquera Heredia M, Oliveros Barros J. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfocítica aguda. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2018;34(3):1–12.

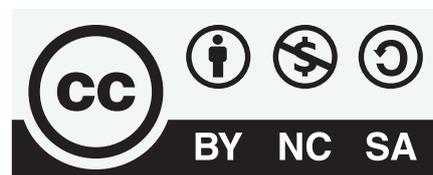
Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(1):13–26.

Comoto-Santacruz DA, Estela Huerta-Núñez LF. Potenciales biomarcadores moleculares de infiltración a sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. *Rev Sanid Milit.* 2023;77(1).

Cortez Rodríguez CJ. Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en un laboratorio de Lima-Perú durante el periodo 2013-2015 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/15926/Cortez_rc.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Layton Tovar CF. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Med e Investig.* 2015;3(1):85–91.

Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol.* 2014;32(27).



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

CITAR ESTE ARTICULO:

González Albarracín, B. I., Sánchez Salvatierra, T. J., Echeverría Sánchez, M. B., & Sánchez Masaquiza, L. E. (2024). Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda. *RECIAMUC*, 8(1), 789-798. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(1\).ene.2024.789-798](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.789-798)