

Alteracions genètiques en la leucèmia limfoblàstica aguda de l'adult

Laia Pinart Bocero, Grau en Genètica, Universitat Autònoma de Barcelona



Introducció

La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) és un tipus de neoplàsia dels progenitors hematopoètics de la línia limfoide caracteritzada per una sobreproducció i acumulació de limfoblasts a la medulla òssia, que es filtren a la sang perifèrica i poden arribar a afectar altres òrgans com els ganglis limfàtics.

Presenta dos pics d'incidència principals: als 2-5 anys, sent el càncer més comú en edat pediàtrica, i després dels 50 anys, on només representa un 2% dels càncers. Generalment, el pronòstic és molt més desfavorable en els adults, i encara que en les últimes tres dècades el tractament hagi millorat significativament, la taxa de recaiguda en aquests pacients segueix sent molt elevada (>40%), amb una taxa de supervivència molt baixa en aquests casos.

Més del 90% dels pacients adults presenta alteracions genètiques. En alguns casos, tenen significat clínic i pronòstic independent que permet definir diferents subgrups de malaltia, molt útils a l'hora d'estratificar els pacients segons el risc i determinar el tipus i la intensitat del tractament.

Objectius i metodologia

Mitjançant una recerca bibliogràfica, es proposa una revisió de les alteracions genètiques recurrents en els dos subtipus de la malaltia, que es diferencia en LLA B i T, segons el seu origen; així com l'associació amb el pronòstic d'aquestes. Finalment, es realitza una comparació dels resultats amb els casos pediàtrics.

Alteracions genètiques recurrents en la LLA T

Reorganitzacions cromosòmiques

Alteració genètica	Conseqüències	Pronòstic	Freqüència
Reorganitzacions dels <i>loci</i> del TCR: t(10;14)(q24;q11), t(5;14)(q35;q32), t(1;14)(p32;q11), t(1;7)(p32;q34), t(11;14)(p15;q11), t(11;14)(p13;q11), t(8;14)(q24;q11), ...	Expressió aberrant de FTs* en els progenitors limfoides: <i>TLX1, TLX3, TAL1, LMO1, LMO2, MYC, LYL1, ...</i>	Favorable	35%
Altres translocacions: t(11;19)(q23;p13) t(10;11)(p13;q14) t(9;9)(q34;q34) ...	Generació de gens de fusió: <i>MLL-ENL, CALM-AF10, NUP214-ABL1 ...</i>	Intermedi o desfavorable	<5%

* factors de transcripció

Mutacions gèniques

Alteració gènica	Conseqüències	Pronòstic	Freqüència (en la LLA T)
Mutacions activadores en <i>NOTCH1</i>	Alteració en el desenvolupament i la diferenciació dels limfòcits T	Generalment favorable	60%
Delecions o mutacions puntuals en <i>CDKN2A/CDKN2B</i>	Desregulació del cicle cel·lular (vies TP53 i RB)	Intermedi	70%
Mutacions inactivadores en <i>FBXW7</i>	Contribueix a l'activació de <i>NOTCH1</i> si no el degrada al nucli	-	>10%
Mutacions inactivadores en altres gens supressors de tumors: <i>PTEN, DNM2, WT1, BCL11B, ...</i>	Alteracions en vies de senyalització cel·lular, diferenciació, apoptosi, ...	-	>10%
Mutacions en gens de reparació del DNA: <i>HERC1, MSH2, ...</i>	Alteracions en la reparació i acumulació de mutacions	-	15%
Mutacions en reguladors epigenètics: <i>MLL2, WHSC1, EZH2, SUZ12, ...</i>	Alteracions epigenètiques	Intermedi o desfavorable	35%
Mutacions activadores en <i>JAK1, JAK2, JAK3, IL7R</i>	Desregulació de la via JAK/STAT (proliferació, creixement i supervivència)	Intermedi	19%
Mutacions en <i>FAT1</i> i <i>FAT3</i>	Alteració de la via WNT (senyals extracel·lulars)	-	20%
Mutacions en elements de l' <i>spliceosoma</i>	Alteracions en l' <i>splicing</i> de l'mRNA	-	7%
Mutacions en <i>MEF2C, GATA3, RUNX1</i>	Alteració de la diferenciació primerenca dels limfòcits T	Molt desfavorable	10%

Alteracions genètiques recurrents en la LLA B

Aneuploidia

Alteració genètica	Pronòstic	Freqüència
Hiperdiploidia alta (>50 cromosomes)	Favorable (sobretot +4, +10, +17)	7%
Hipodiploidia	Desfavorable	7-8%
Pròxims a triploidia i cariotips complexos*	Desfavorable	16% >60 anys

* >5 alteracions diferents

Reorganitzacions cromosòmiques

Alteració genètica	Conseqüències	Pronòstic	Freqüència
t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR-ABL1</i>	Alteració de la via RAS/MAPK (proliferació, diferenciació, supervivència i adhesió)	Desfavorable	25% (50% >50 anys)
Reordenaments de <i>MLL</i> (50% t(4;11)(q21;q23)/ <i>MLL-AF4</i>)	Arrest dels progenitors hematopoètics en un estadi molt primerenc	Desfavorable	10%*
Reordenament de <i>CRLF2</i> (<i>IGH@-CRLF2/P2RY8-CRLF2</i>)	Increment en la proliferació cel·lular (associat a mutacions activadores a la via JAK/STAT)	Desfavorable	5-16% LLA B**
t(12;21)(p13;q22)/ <i>TEL-AML1</i>	Promou l'auto-renovació	Favorable	2%
t(1;19)(q23;p13)/ <i>TCF3-PBX1</i> t(17;19)(q23;p13)/ <i>TCF3-HLF</i>	Alteració de la diferenciació hematopoètica Increment de la supervivència dels limfoblasts	Desfavorable	<5%

* >85% dels casos de recaiguda després del tractament amb inhibidors de la topoisomerasa II, ** >50% dels pacients amb síndrome de Down

Mutacions gèniques

Alteració genètica	Conseqüències	Pronòstic	Freqüència
Delecions o mutacions puntuals en <i>PAX5</i>	Alteració en el desenvolupament primerenc dels limfòcits B	Favorable	5-15% presenten anomalies en 9p
Delecions o mutacions puntuals en <i>CDKN2A/CDKN2B</i>	Desregulació del cicle cel·lular (vies TP53 i RB)	Sovint desfavorable	7% (>80% Ph+ i Ph-like)
Delecions en <i>IKZF1</i>	Alteració en el desenvolupament de les CMH i els progenitors limfoides	Desfavorable	>15% (<i>RAS/KRAS</i>) 5% (<i>PTPN11</i>)
Mutacions puntuals en <i>NRAS, KRAS, PTPN11</i>	Desregulació de la via RAS/MAPK (proliferació, diferenciació, supervivència i adhesió)	Desfavorable	0.5%
Amplificació intracromosòmica del cromosoma 21	Increment de la proliferació dels progenitors limfoides	Desfavorable	>10% presenten del(17p)
Delecions de <i>p53</i>	Desregulació de l'apoptosi i la reparació del DNA	Desfavorable	-
Mutacions en <i>EBF1, IKZF3, LEF1, RAG1, RAG2, ...</i>	Alteració del desenvolupament i la diferenciació dels limfòcits B	-	3-7% presenten del(6q)
Delecions de <i>FOXO3</i>	Desregulació de l'apoptosi	-	-

* cèl·lules mare hematopoètiques

Alteracions epigenètiques

Més del 80% dels pacients de LLA B i T presenten:

- hipermetilació de gens supressors de tumors (com *CDKN2A*) i gens que codifiquen per microRNAs (la metilació aberrant va associada a un pitjor pronòstic)
- hipometilació d'oncogens

Conclusions

- ✓ Les aneuploidies estan presents majoritàriament en els pacients de LLA B.
- ✓ Les reorganitzacions cromosòmiques més freqüents són les translocacions. En la LLA B, aquestes alteren l'expressió de gens que participen en la regulació de l'hematopoesi (generalment implicats en la diferenciació dels limfoblasts) o causen la sobreexpressió d'oncogens. En la LLA T, impliquen gens del TCR i factors de transcripció, que també estan involucrats en el procés de diferenciació hematopoètica.
- ✓ En els dos subtipus de la malaltia destaquen les mutacions gèniques en gens implicats en la diferenciació dels limfòcits B/T i la regulació del cicle cel·lular. Tot i així, l'espectre mutacional de la LLA T és més ampli, i també s'han identificat mutacions recurrents en gens implicats en la regulació epigenètica i diferents vies de senyalització.
- ✓ Les alteracions epigenètiques són freqüents en els dos subtipus de LLA, contribuint així al procés neoplàsic.
- ✓ Els pacients solen presentar una combinació de diverses alteracions genètiques, ja que es coneix que l'efecte d'alguna d'aquestes pot contribuir a l'inici de la leucemogènesi, però sovint no és suficient per a desencadenar la malaltia i explicar la seva heterogeneïtat.
- ✓ Entendre com contribueixen aquestes alteracions a la leucemogènesi i com interaccionen les diferents vies afectades permetrà identificar dianes terapèutiques més específiques per tal de millorar el tractament individual i la supervivència dels pacients.

Diferències respecte la LLA pediàtrica i relació amb el pronòstic

La freqüència d'alteracions associades a un pronòstic desfavorable són majoritàries en els adults i s'observa una clara tendència d'aquestes a augmentar amb l'edat: p. e., la incidència de la t(9;22) o les translocacions amb el locus d'*IGH@* (14q32). Al mateix temps, disminueixen altres com la hiperdiploidia alta i la t(12;21), associades a un pronòstic més favorable.

A més, altres factors relacionats amb l'edat també influeixen en el desenvolupament de la malaltia, contribuint a l'empitjorament del pronòstic en els pacients més grans.

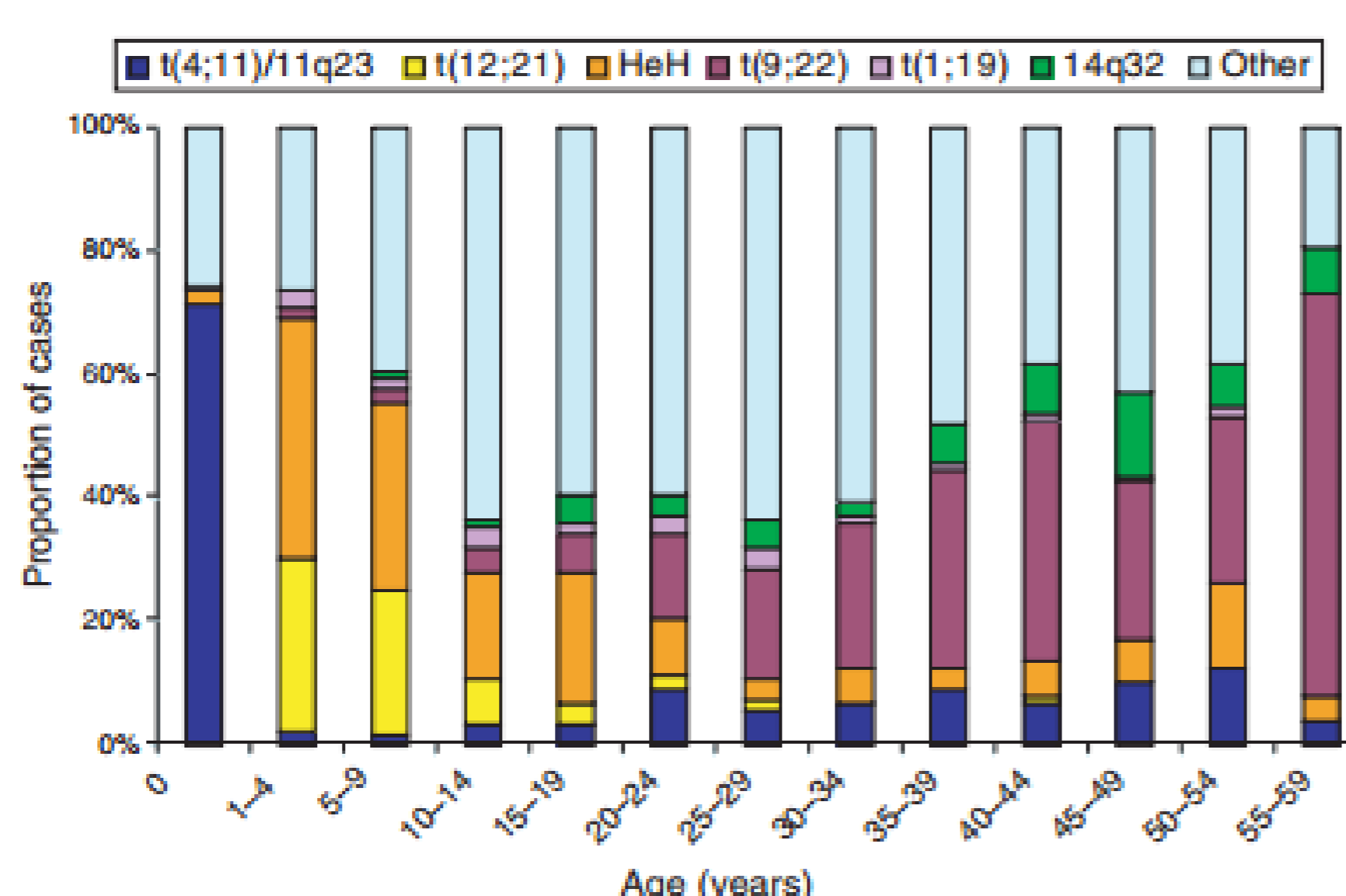


Figura 1. Distribució de les alteracions citogenètiques majoritàries en la LLA segons l'edat. HeH, hiperdiploidia alta. Extreta de Harrison 2009.

Referències

Chiaretti *et al.* Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Nov 1;6(1):e2014073. / Faderl *et al.* Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1165-76. / Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(2):147-56. / Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013 Jun 1;381(9881):1943-55. / Mrózek *et al.* Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Oct;23(5):991-1010. / Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012 Oct 1;122(10):3407-15. / Neumann *et al.* Mutational spectrum of adult T-ALL. *Oncotarget.* 2015 Feb 20;6(5):2754-66. / Pui *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):1030-43. / Van Vlierberghe *et al.* The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3398-406.