



EnIU 2019
sept.
5-6

3er.
Encuentro
INTERNACIONAL
de Investigación
Universitaria

DOS VARIANTES COMPLEJAS ASOCIADAS AL CROMOSOMA FILADELFIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

TWO COMPLEX VARIANTS ASSOCIATED WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.

Largo-Peralta, Azucena^a. Parra-Vargas, Eliana^a. Sánchez-Peñarete, Diana^b. Calderón-Valbuena, Mauricio^b. Rondón-Lagos, Milena^a

^aUniversidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas (GICBUPTC), Semillero de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (SICBA), Tunja, Colombia.

^bLaboratorio Biogenética Diagnóstica, Bogotá, Colombia

maria.largo01@uptc.edu.co

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm, characterized by the presence of a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. The altered chromosome 22, which contains the *BCR-ABL* fusion gene, is known as the Philadelphia chromosome (Ph). In 5-10% of cases of CML, the reciprocal translocation $t(9;22)(q34;q21.1)$ presents chromosomal rearrangements involving three or more autosomal chromosomes that result in complex variants of the chromosome Philadelphia. In the present work, we report two rare cases of CML with complex variants that involve chromosomes 3 and 7 in the translocation, in addition to chromosomes 9 and 22.

For the selection and analysis of the cases, a collection of cytogenetic analysis data was carried out in the Biogenética Diagnóstica SAS laboratory, located in the city of Bogotá, through the analysis of the clinical histories and review of the cases registered in the Athenea database. A total of 56 cases were reviewed, from which were selected those cases with the presence of complex translocations, involving in addition to chromosome 9 and 22, other chromosomes. Such translocations are called complex variants of Ph. The cytogenetic results showed in two cases, complex variations of the Philadelphia chromosome: $46,XX,t(3;9;22)(q21;q34;q11.2)[10]/46,XX[5]$ for CASE I and $46,XX,t(7;9;22)(q22;q34;q11.2)[4]$ for CASE II, where the breakpoints of chromosomes 3 and 7 present tumor suppressor genes that may represent a risk factor in CML. The alterations observed justifies the need of the implementation of a good treatment to retain or delay the progression of the disease.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, Complex variants of the Philadelphia chromosome, *BCR-ABL*, resistance to treatment

ORGANIZA



ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
DE ALTA CALIDAD
MULTICAMPUS
RESOLUCIÓN 3810 DE 2015 MEN / 8 AÑOS



UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
PRIMER CLAUSTRO UNIVERSITARIO DE COLOMBIA
T U N J A



Juan D Castellanos
Fundación Universitaria



UAN
UNIVERSIDAD
ANTONIO NARIÑO



1. MARCO TEÓRICO

En el 5-10% de los casos, la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se asocia con una translocación variante compleja del Ph que involucra los cromosomas 9, 22 y un tercer cromosoma. Autores han sugerido que esto puede darse mediante dos mecanismos, uno en el cual se produce la ruptura simultánea en tres cromosomas y otro en el que a una t(9;22) estándar, se adiciona otro cromosoma resultado de una evolución clonal, relacionado con un pronóstico precario, aún con los más fuertes tratamientos de tirosina cinasa (TKI) (Richebourg 2008; Li et al. 2018). Este estudio se realizó con el fin de reportar dos casos poco frecuentes de LMC con variantes complejas que involucran en la translocación, además de los cromosomas 9 y 22, a los cromosomas 3 y 7.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Recopilación de datos: Mediante la revisión y análisis de la información registrada en la base de datos Athena del laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S (Bogotá) y de las historias clínicas, se sistematizaron los estudios citogenéticos con o sin diagnóstico oncológico realizados durante el año 2015. Se seleccionaron los casos que contaran con la siguiente información: estudios citogenéticos con diagnóstico LMC, estudios citogenéticos de bandas G y Q en sangre periférica y médula ósea con resultado Filadelfia Ph+, estudios moleculares RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction), *BCR-ABL* positivo e información de respuesta al tratamiento.

2.2 Selección de casos: De 56 casos encontrados en la base de datos se seleccionaron los casos que además de contar con la información indicada anteriormente, presentarán una translocación compleja involucrando los genes *ABL* (9q34) y *BCR* (22q21.1) y otro cromosoma autosómico, translocación denominada variante compleja de Ph.

3. RESULTADOS

De los 56 casos analizados, dos casos presentaron variantes complejas. Para el CASO 1 fueron analizadas 15 metafases, observándose la presencia de dos líneas celulares (mosaico), una de las líneas celulares presentó una variante compleja de Ph, formada por la translocación entre los cromosomas 3, 9 y 22, en 10 metafases, y la otra línea celular normal en 5 metafases. El cariotipo se reportó como mos 46,XX,t(3;9;22)(q21;q34;q11.2)[10]/46,XX[5] (Figura 1A). Para el CASO II, fueron analizadas 4 metafases, las que presentaron otra variante compleja de Ph, formada por la translocación de los cromosomas 7, 9 y 22: 46,XX,t(7;9;22)(q22;q34;q11.2)[4] (Figura 1B). Análisis adicionales tales como la prueba RT-PCR mostraron que los dos casos fueron *BCR-ABL* positivo. Los detalles clínicos son indicados en la tabla I.

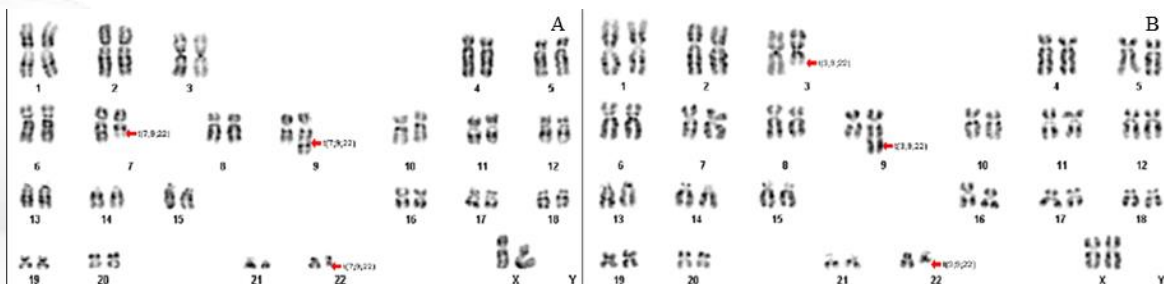


FIG.1: ANÁLISIS CITOGENÉTICOS DE DOS VARIANTES COMPLEJAS DE Ph+. A) CARIOTIPO CASO I mos 46,XX,t(3;9;22)(q21;q34;q11.2)[10]/46,XX[5]. B) CARIOTIPO CASO II 46,XX,t(7;9;22)(q22;q34;q11.2)[4]

TABLA I. DETALLES CLÍNICOS DE LOS DOS CASOS ANALIZADOS

	CASO I	CASO II
Edad	37 años	35 años
Sexo	Femenino	Femenino
Datos Clínicos	Aceptables condiciones generales.	Progresión a fase acelerada, fibromialgias y leucocitosis en progresión.
RT-PCR (%) Respuesta Media: <0.01%; Parcial: 2%; Menor: 14%; Nula: >34%; <i>Chomel, J. C. et al, 2000)</i>	4.8	34
Diagnóstico	LMC fase crónica	LMC fase acelerada
Tratamiento	Dasatinib 100mg/día	Hidroxiurea 2gr/día
Seguimiento del Tratamiento	2006 se inicia tratamiento con Imatinib 600 mg/día. 09/2013 pérdida de respuesta y cambio a Nilotinib 600 mg/día. 02/2015	2014 Inicia tratamiento con Imatinib 400 mg/12h. 04/2014 no tolerancia e inicio de Nilotinib 400 mg/12h. 09/2014 no respuesta hematológica y cambio a Dasatinib 100 mg/día. 01/2015 pérdida



pérdida de respuesta citogenética y cambio a Dasatinib 100 mg/día.

de respuesta y cambio a Dasatinib 200 mg/día. 02/2015 intolerancia y reinicio de Nilotinib 400 mg/12 h. 02/2015 progresión a fase **acelerada**, inicia tratamiento con Interferón Citarabina 170 mg/día. 02/2016 cambio de tratamiento a Hidroxiurea 3 g/día. 03/2016 por reducción de plaquetas, disminución de dosis a Hidroxiurea 2g/día.

En cuanto al tratamiento, como puede ser observado en la tabla I, los dos casos presentaron intolerancia y respuesta citogenética negativa con Imatinib, por lo que se inició un tratamiento con otros inhibidores de tirosina quinasa (TKI).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Se ha demostrado, que los puntos de ruptura en las variantes complejas de Ph no están establecidos aleatoriamente, sino que son regiones ligeras, es decir, ricas en Citosina-Guanina, entre las que se encuentra 3q21, 7q11 (Mysorekar et al. 2015). No obstante, adicional al 3q21 se encontró un punto de ruptura ubicado en un sitio menos frecuente que es 7q22. Cabe resaltar que en los dos casos el gen de fusión *BCR-ABL* fue positivo. Las anomalías estructurales que involucran el brazo largo del cromosoma 3 han sido asociadas a un mal pronóstico que tiene como consecuencia la reducción del tiempo de vida del paciente, por lo que su presencia en la variante compleja del filadelfia t(3;9;22)(q21;q34;q11.2) podría estar relacionada con supervivencia disminuida (Buda et al. 2008), puesto que en 3q21 se encuentran genes supresores de tumores (*H37/Luca15/RBM5, RASSF1A*), y genes susceptibles al desarrollo de tumores (*hMLH1*) (Li et al. 2018). De la misma manera, la otra variante compleja del filadelfia t(7;9;22)(q22;q34;q11.2), que involucra el punto de corte 7q22, Robledo et al. (2011) han reportado que en este se encuentra el gen supresor de tumor *CUX1*, gen que desempeña funciones de regulación, morfogénesis, diferenciación y progresión del ciclo celular. En el tratamiento convencional para LMC sin importar las variantes complejas Ph, se emplean inhibidores de tirosina quinasa (TKI) tales como Imatinib, Nilotinib y Dasatinib; sin embargo, si estos no presentan algún tipo de respuesta hematológica o citogenética y una reducción en el número de copias del gen fusión *BCR-ABL* en la prueba de PCR en un 90% o más, se opta por aumentar la dosis o emplear otros TKI como la Hidroxiurea, si se encuentra en fase acelerada. No obstante, Al-Achkar et al. (2013) sugiere que se deben tener en cuenta las variantes complejas en el momento de la elección del tratamiento, puesto que estas variantes podrían suponer un mecanismo de resistencia a la terapia con Imatinib, como se pudo observar en ambos casos estudiados, por lo que se emplea TKI más potentes como Dasatinib que en algunos casos muestra una respuesta citogenética más favorable (R. et al. 2016), lo que concuerda con los hallazgos aquí reportados. Nuestros resultados muestran que las variantes complejas del Ph, que involucran los cromosomas 3 y 7, podrían representar un factor de riesgo en LMC, relacionada con una posible resistencia a la terapia. Tales hallazgos podrían ser usados en la selección de la terapia, con miras a la obtención de una mejor respuesta y disminución de resistencia a la misma.

REFERENCIAS

- Buda, Gabriele et al. (2008). "Complex Translocation t(3;9;22)(Q21;Q34;Q11) at Diagnosis Is a Negative Prognostic Index in Chronic Myeloid Leukemia." *Leukemia Research*.
- Chomel, J.C., Brizard, F., Veinstein, A., Rivet, J., Sadoun, A., Kitzis, A., Guilhot, F. y Brizard, A. (2000). Persistence of BCR-ABL genomic rearrangement in chronic myeloid leukemia patients in complete and sustained cytogenetic remission after interferon-alpha therapy or allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*.
- Li, Qian et al. (2018). "Co-Existence of Isodicentric Ph Chromosomes and the Three-Way Ph Chromosome Variant t(3;9;22)(P21;Q34;Q11) in a Rare Case of Chronic Myeloid Leukemia." *Oncology Letters*.
- Mysorekar, V., Murali, S., Nalini, K., y Tambarahalli, S. (2015). "Variant Philadelphia Translocations in Chronic Myeloid Leukemia: A Report of Five Cases." *Journal of Cancer Research and Therapeutics*.
- R., Ciarcia et al. (2016). "Comparison of Dasatinib, Nilotinib, and Imatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia." *Journal of Cellular Physiology*.
- Richebourg, Steven et al. (2008). "Mechanisms of Genesis of Variant Translocation in Chronic Myeloid Leukemia Are Not Correlated with ABL1 or BCR Deletion Status or Response to Imatinib Therapy." *Cancer Genetics and Cytogenetics*.
- Robledo, Cristina et al. (2011). "Molecular Characterization of the Region 7q22.1 in Splenic Marginal Zone Lymphomas." *PLoS ONE*.

ORGANIZA

